Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff)
an der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin am Klinikum Charlottenburg

ZUM EINFLUSS DES DOPAMIN–AGONISTEN LISURID AUF KREISLAUF UND STOFFWECHSEL ESSENTIELLER HYPERTONIKER IN RUHE UND UNTER ERGOMETERBELASTUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wulf-Eckehart Scheffler
Aschersleben

Berlin 1985

Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff)
an der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin am Klinikum Charlottenburg

ZUM EINFLUSS DES DOPAMIN-AGONISTEN LISURID AUF KREISLAUF UND STOFFWECHSEL ESSENTIELLER HYPERTONIKER IN RUHE UND UNTER ERGOMETERBELASTUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der Freien
Universität Berlin

vorgelegt von
Scheffler, Wulf-Eckehart
Aschersleben

Referent: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff

Korreferent: Prof. Dr. med. R. Gotzen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6. 6. 1985

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	E i n f ü h r u n g	5
1.1	Vorbemerkung	5
1.2	Pharmakologische und klinische Charakteristik von Lisurid	7
1.2.1	Serotoninantagonistische Wirkung	9
1.2.2	Dopamin-agonistische Wirkung	10
1.2.2.1	Einfluß auf die hypophysäre Sekretion (Prolaktin, Wachstumshormon)	13
1.2.3	Kardiovaskuläre Effekte	14
1.2.4	Pharmakokinetik	17
1.2.5	Nebenwirkungen	18
1.3	Fragestellung	19
2.	M e t h o d i k	21
2.1	Patientenkollektiv	21
2.2	Aufbau der Studie	21
2.3	Versuchsablauf am Untersuchungstag	24
2.4	Meßmethoden	27
2.4.1	Hämodynamische Messungen	27
2.4.2	Glucosebestimmung	27
2.4.3	Laktat	28
2.4.4	Freies Glycerin	28
2.4.5	Freie Fettsäuren	29
2.4.6	Hormonelle Bestimmungen	29
2.4.6.1	Insulin	30
2.4.6.2	Wachstumshormon	31
2.4.6.3	Prolaktin	31
2.4.6.4	Cortisol	32
2.5	Statistisch-methodisches Vorgehen	34
3.	E r g e b n i s s e	36
3.1	Nebenwirkungen	36
3.2	Blutdruckverhalten	37
3.3	Herzfrequenz	41

		Seite
3.4	Druckfrequenzprodukt	42
3.5	Stoffwechsel	44
3.5.1	Glucose	44
3.5.2	Laktat	46
3.5.3	Freies Glycerin (FG)	48
3.5.4	Freie Fettsäuren (FFS)	51
3.6	Hormonelle Sekretion	54
3.6.1	Insulin	54
3.6.2	Prolaktin	56
3.6.3	Wachstumshormon (HGH)	58
3.6.3.1	Langzeitversuch	58
3.6.3.2	Akutversuch	62
3.6.4	Cortisol	64
4.	D i s k u s s i o n	65
4.1	Nebenwirkungen	66
4.2	Diskussion der Methodik	66
4.3	Kardiovaskuläre Effekte	68
4.4	Effekte auf den Stoffwechsel	73
4.4.1	Kohlenhydratstoffwechsel (Glucose und Laktat)	73
4.4.2	Fettstoffwechsel	77
4.5	Beeinflussung der hormonellen Sekretion	79
4.5.1	Insulin	80
4.5.2	Prolaktin	83
4.5.3	Wachstumshormon (HGH)	85
4.5.4	Cortisol	88
5.	Z u s a m m e n f a s s u n g	91
6.	L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	95
7.	A n h a n g (Tabellen)	114

1. Einführung

1.1 Vorbemerkung

Es ist heute unbestritten, daß die Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Patienten in jüngerem und mittleren Lebensalter zur Verminderung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt (87, 179). Für die Behandlung der essentiellen Hypertonie stehen neben allgemeinen Maßnahmen wie Kochsalzbeschränkung und Gewichtsnormalisierung eine Reihe von erprobten Pharmaka zur Verfügung. Als Medikamente der ersten Wahl werden ß-Rezeptorenblocker und Diuretika empfohlen. Die Pharmakotherapie mit diesen Substanzen führt allerdings neben subjektiven Befindlichkeitsstörungen häufig zu Nebenwirkungen und metabolischen Veränderungen, die nicht nur unerwünscht sind, sondern teilweise selbst als kardio-vaskuläre Risikofaktoren anzusehen sind. So kann es sowohl nach Gabe von ß-Rezeptorenblockern wie auch Thiazid-Diuretika zur Hyperlipoproteinämie mit Erhöhung der Triglyceride und des LDL-Cholesterins bei gleichzeitiger Senkung des HDL-Cholesterins kommen (117). Von Thiazid-Diuretika sind weiterhin als Nebenwirkungen die Entwicklung einer Hypokaliämie, Hyperurikämie und Hyperglykämie bekannt. Darüberhinaus ergeben sich insbesondere für die ß-Rezeptorenblocker Anwendungsbeschränkungen aufgrund der bei essentiellen Hypertonikern häufig vorliegenden Begleiterkrankungen, wie periphere arterielle Durchblutungsstörungen, insulinpflichtiger Diabetes mellitus und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen. Im Hinblick auf das hämodynamische Wirkprofil beider Substanzgruppen ist vor allem unbefriedigend, daß sie tendenziell den peripheren Gefäßwiderstand erhöhen.

Vor diesem Hintergrund konzentriert sich die pharmakologische Forschung auf die Entwicklung neuer, zumindest für Teilgruppen der Hypertoniepatienten vorteilhafterer antihypertensiver Substanzen. Dies setzt eine zunehmende Kenntnis der zur Hochdruckkrankheit führenden und ihre Aufrechterhaltung begünstigenden Mechanismen voraus. Durch eine Vielzahl von Untersuchungen im Tierexperiment und am Menschen konnte in den letzten Jahren die bedeutsame Rolle einer erhöhten sympathischen Aktivität für die

Entstehung und Aufrechterhaltung des Bluthochdrucks belegt werden (Übersicht z.B. bei Grobecker und Mies (64)).

Neuere Forschungsergebnisse lassen vermuten, daß auch das sogenannte dritte biogene Amin, das Dopamin an der physiologischen und gestörten hypertensiven Blutdruckregulation beteiligt ist. So spielt das Dopamin, wie die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin, in verschiedenen Gebieten des zentralen Nervensystems, die die Hormonfreisetzung und Blutdruckregulation beeinflussen, die Rolle eines Neurotransmitters (75, 174). Dopaminerge Neurone und Rezeptoren kommen vor allem in der substantia nigra und area ventralis tegmenti sowie im Hypothalamus vor. Dabei sind die katecholaminergen Rezeptoren des Hypothalamus funktionell und anatomisch mit dem für die Blutdruckregulation bedeutsamen Vasomotorenzentrum in der medulla oblongata verbunden. Eine Stimulation dieser Rezeptoren scheint vorrangig zu einer Abnahme der Sympathikusaktivität und Zunahme des Parasympathikotonus zu führen (75). Aus Tierversuchen ist bekannt, daß es durch intrazerebroventrikuläre Injektion von Dopamin und Dopaminagonisten sowie durch zentrale dopaminerge Stimulation zur Blutdrucksenkung und Vasodilatation kommt (3, 33, 42, 69, 105). Verschiedene Autoren nehmen an, daß eine Abnahme des dopaminergen Tonus im Hypothalamus einen Faktor in der Pathogenese des essentiellen Hypertonus darstellen könnte (99, 169). In Übereinstimmung hiermit wird diskutiert, daß bei der essentiellen Hypertonie auch ein relativer peripherer Dopaminmangel und/oder eine Abbaustörung des Dopamins vorliegen könnte. So wurde bei essentiellen Hypertonikern eine gegenüber dem freien Noradrenalin deutlich erniedrigte Urinausscheidung an freiem Dopamin (98) und eine erhöhte Ausscheidung des Hauptmetaboliten von Dopamin, der Homovanillinmandelsäure gefunden (30). Die Annahme eines Dopaminmangels bei der essentiellen Hypertonie gewinnt auch dadurch an Interesse, daß freies Dopamin wahrscheinlich wesentlich an der Regulation der - bei dieser Erkrankung gestörten - renalen Salzausscheidung beteiligt ist (97). Zudem übt Dopamin bei arterieller Hypertonie eher einen vasodepressorischen Effekt aus (1) und vermag, vermutlich über präsynaptische dopaminerge Rezeptoren, die nervale Freisetzung von Noradrenalin zu verringern

(49, 131).

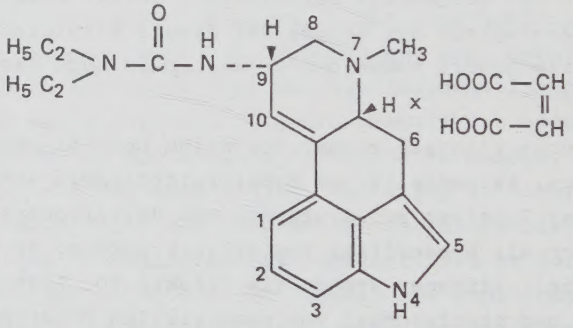
Angesichts dieser Befunde schien nun der Einsatz solcher Pharmaka in der antihypertensiven Therapie überprüfenswert, die einen zentralen und/oder peripheren dopaminagonistischen Effekt entfalten. Neben Dopamin selbst, das sowohl auf periphere dopaminerge Rezeptoren, vor allem im Nierengefäßbett und Splanchnikusbereich, wie auf $Beta_1$-Rezeptoren einwirkt und im Niedrig-Dosisbereich Blutdruck und Herzfrequenz kaum beeinflußt (73), sowie den Dopaminagonisten L-Dopa und Apomorphin sind neuere Substanzen mit ausgeprägt dopaminergem Effekt bekanntgeworden, die pharmakologisch der Gruppe der Sekale-Alkaloide zuzurechnen sind. Hierzu gehört neben dem Bromocriptin auch das Lisurid (Dopergin®).

Lisurid wurde klinisch bisher vor allem bei Patienten mit Parkinsonismus, Akromegalie und Hyperprolaktinämie eingesetzt. Die Wirkung der Substanz auf Blutdruck und Herzfrequenz war dabei zumeist nur als Nebeneffekt registriert worden. In der vorliegenden Arbeit hingegen stehen die Effekte von Lisurid auf den Kreislauf und Stoffwechsel von essentiellen Hypertonikern im Mittelpunkt des Interesses. Wegen der komplexen Wirkweise und verschiedenartigen klinischen Anwendung der Substanz erscheint es notwendig, vor Darlegung der eigenen exakten Fragestellung zunächst eine kurze pharmakologische und klinische Charakteristik von Lisurid zu geben. Dies soll zudem zum besseren Verständnis der späteren Interpretation der erhobenen Befunde beitragen. Der Autor ist sich bewußt, daß damit der für eine Einführung übliche Umfang überschritten wird. Dem eiligen Leser sei geraten, sogleich mit Abschnitt 1.3 (Fragestellung) fortzufahren.

1.2 Pharmakologische und klinische Charakteristik von Lisurid

Lisurid ist pharmakologisch der Gruppe der Ergot-Alkaloide (Synonym Sekale-Alkaloide) zugehörig. Chemisch handelt es sich um N-D-6-Methyl-8-isoergolenyl-N'-Diäthyl-Harnstoff, der als Hydrogenmaleat vorliegt (siehe Abb. 1). Die Substanz wurde 1960

von Zikán und Semonský (195) synthetisiert. Es ist der D-Iso-Lysergsäure nahe verwandt. Im Unterschied zu dieser Substanz ist bei Lisurid das Ringsystem der D-Iso-Lysergsäure mit einem Harnstoffrest kombiniert. Trotz seiner chemischen Ähnlichkeit zur Lysergsäure hat Lisurid auffälligerweise praktisch keine halluzinogene Potenz.



=N'-(D-6-ethyl-8-isoergolenyl-N', N'-Diaethylcarbamid Hydrogen maleat

Chemische Struktur von
Lisurid als Lisurid-Hydrogenmaleat

Abb. 1

Die äußerst heterogene Substanzgruppe der natürlichen und dihydrierten Sekale-Alkaloide hat ein komplexes pharmakologisches Wirkungsspektrum (Übersicht bei Berde (6)). Dale (31) wies erstmals die alpha-blockierende Eigenschaft der Sekale-Alkaloide auf und ließ durch seine Ergebnisse die später von Alquist (2) vorgenommene Einteilung in Alpha- und Beta-Rezeptoren voraussehen. Die alpha-blockierende Wirkung ist bei den dihydrierten Ergotaminabkömmlingen ausgeprägter als bei den natürlichen Sekale-Alkaloiden; bei letzteren tritt eher die direkt vasokonstriktorische Komponente in Erscheinung.
Sekale-Alkaloide wirken in unterschiedlichem Ausmaß konstrik-

torisch auf die Uterusmuskulatur.

Als Therapeutika haben heute die überwiegend vasokonstriktorischen natürlichen Sekale-Alkaloide einen festen Platz in der Behandlung der Migräne und der orthostatischen Dysregulation. Hingegen sind sie bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus kontraindiziert. Die dihydrierten Sekale-Alkaloide werden aufgrund ihrer vornehmlich α-Rezeptoren-blockierenden Wirkung beim gesteigerten Sympathikotonus im Rahmen der Schockbehandlung, bei peripheren Durchblutungsstörungen und cerebrovaskulärer Insuffizienz empfohlen (44). Einige Abkömmlinge dieser Gruppe, wie Dihydroergocorninmesylat, Dihydroergocristinmesylat und Dihydroergocryptinmesylat (als Co-Dergocrinmesylat in Hydergin®) sind seit längerer Zeit auch als Antihypertonika in Anwendung (13, 158).

Im Unterschied zu den bisher geschilderten "klassischen" Effekten der Mutterkornalkaloide hat Lisurid praktisch keine konstriktorische Wirkung auf Gefäße und Gebärmutter und wahrscheinlich nur einen geringen α-adrenolytischen Effekt. Im Vordergrund stehen aufgrund der bisher erhobenen Befunde vielmehr die dopaminagonistische und peripher serotoninantagonistische Wirkung. Auf diese Wirkungen soll im folgenden näher eingegangen werden. Dabei sollen gesondert die endokrinen Effekte auf den Hypophysenvorderlappen, die bisherigen Befunde zur Blutdruck- und Kreislaufwirksamkeit und Pharmakokinetik sowie die Nebenwirkungen von Lisurid dargestellt werden.

1.2.1 Serotoninantagonistische Wirkung

Im Vordergrund des klinischen Interesses stand, historisch gesehen, die periphere serotoninantagonistische Wirkung von Lisurid (185).

So wurde Lisurid nach Überprüfung des peripheren antiserotoninergen Effektes im Tierversuch (Übersicht bei Podvalova (140) sowohl bei intravenöser als auch oraler Gabe zunächst bei Erkrankungen eingesetzt, in deren Pathogenese erhöhte Serotoninspiegel mutmaßlich eine entscheidende Rolle spielen. So z.B. bei der Behandlung der Migräne (70, 72, 140, 166) und bei allergischen Affektionen wie Urtikaria, Quincke-Ödem, vasomotorische Rhinitis, allergische Konjunktivitis und auch bei allergischen

Dermatosen (140). Der Effekt war besonders ausgeprägt in Kombination mit Antihistaminika.

Im Unterschied zu den genannten peripheren Antiserotonineffekten scheint Lisurid daneben überwiegend agonistische Effekte auf zentrale serotoninerge Neurone zu besitzen.

Im Tierversuch führte es zu einer gesteigerten, teilweise hochspezifischen stereotypen Steigerung sexueller Aktivität, was als "mounting behaviour" (32, 84) beschrieben wurde und durch Gabe von Serotoninagonisten zu hemmen war (84). Neben einer Erregung postsynaptischer Dopaminrezeptoren wurde hierfür ein direkt agonistischer Einfluß auf 5-Hydroxy-Tryptamin-sensitive Rezeptoren (sogenannte 5-HT-Autorezeptoren) an terminalen serotoninergen Neuronen verantwortlich gemacht (32, 84, 94, 151).

Die komplexe und in verschiedenen Hirnarealen offenbar unterschiedliche Wirkungsweise von Lisurid mit teilweise serotoninagonistischen wie antagonistischen Effekten läßt sich am besten durch die Annahme eines partiellen Serotonin-Agonismus erklären. Dies konnte mit Rezeptorbindungsstudien belegt werden (51). In niedriger Konzentration sind eher antagonistische Effekte zu erwarten.

1.2.2 Dopamin-agonistische Wirkung

Die Beschreibung zentraler Effekte von Ergot-Derivaten geht auf Rothlin (152) zurück. Neben den erwähnten serotoninerg vermittelten zentralen Effekten führte Lisurid im Tierversuch als Ausdruck einer weiterreichenden zentralen Stimulation zu auffallenden Verhaltensänderungen.

Hierzu sind u.a. der Nachweis stereotypen Verhaltens bei Mäusen (78) und Ratten (138), der kontralateralen Drehung bei Ratten mit einseitiger Läsion des nigrostriatalen Systems nach 6-Hydroxy-Dopamin (116, 139), des anorektischen Verhaltens bei Ratten (20 - 22) und der Beeinflussung der Körpertemperatur bei Ratten und Kaninchen (22, 78, 96) zu rechnen. Veränderungen, wie Hypothermie und motorische Verlangsamung bei Ratten infolge Katecholaminverarmung nach Reserpingabe, wurden durch Lisurid zurückgebildet (78, 118, 95).

Die zentralen Effekte von Lisurid wurden, zumindestens teilweise, auf eine Stimulation zentraler dopaminerger Neurone und Rezeptoren zurückgeführt. Der Angriffspunkt hierfür liegt vor allem in nigro-neostriatalen und hypothalamischen Hirnarealen, die

unter dopaminergem Einfluß stehen. Schließlich konnte auch die ausgeprägte Prolaktinsuppression durch Lisurid (siehe Abschnitt 1.2.2.1) und die tierexperimentell beobachtete Blutdrucksenkung (siehe Abschnitt 1.2.3) auf eine zentrale, dopamin-agonistische Wirkung bezogen werden. Horowski (81) wies den funktionellen Dopaminagonismus von Lisurid in einer ausgedehnten Vergleichsstudie mit gut bekannten Dopaminagonisten wie Apomorphin und D-Amphetamin überzeugend aus. Lisurid zeigte dabei große Ähnlichkeit zu D-Apomorphin. Die meisten Lisurid-Effekte waren durch Gabe von Dopaminantagonisten, wie Haloperidol oder auch Sulpiride, aufzuheben (81). Im Unterschied zu D-Amphetamin und auch Bromocriptin setzten die Effekte von Lisurid keine intakte Katecholaminsynthese voraus. Die dopaminerge Stimulation wird durch Lisurid selbst und nicht, wie etwa im Falle von LSD, durch aktive Metaboliten induziert (22, 96).

Die Annahme einer Stimulation dopaminerger Rezeptoren durch Lisurid konnte durch experimentell-pharmakologische und biochemische Studien (94, 96, 137, 187; siehe auch Übersicht bei Fuxe (51)) und Membranbindungsstudien (50, 129) weiter erhärtet werden. Diese Befunde sowie auch die tierexperimentellen Verhaltenseffekte legen eine Stimulation sowohl praewie auch postsynaptischer Dopaminrezeptoren nahe (51, 94, 151). Kebabian (93) konnte allerdings in-vitro unter Lisurid keinen Hinweis auf eine Stimulation zentraler praesynaptischer Dopaminrezeptoren (Autorezeptoren) beobachten.

Die Vorstellungen über den genauen Wirkort und die durch Ergot-Derivate wie Lisurid ausgelösten komplexen Effekte auf monaminerge Mechanismen konnten nach Unterscheidung verschiedener Dopaminrezeptoren erweitert werden.

Kebabian (92) differenzierte mindestens 5 verschiedene zentrale dopaminerge Rezeptoren[1], wobei er wiederum DA_1-Rezeptoren (oder

[1] Dopaminrezeptoren innerhalb des nigrostriatalen Systems nach Kebabian (110):
1. praesynaptische Rezeptoren, die die Tyrosinhydroxylaseaktivität kontrollieren und nicht an die Adenylzyklase gebunden sind (DA_2)
2. ebenfalls Adenylzyklase-unabhängige postsynaptische Rezeptoren, an denen Ergot-Agonisten in-vivo wirken (DA_2)

Beta-dopaminerge Rezeptoren), deren Aktivität an das Dopamin-sensitive Adenylzyklase-System gebunden ist und von adenylzyklase-abhängigen DA_2-Rezeptoren (Alpha-dopaminerge Rezeptoren) unterschied. Die Dopaminrezeptoren der prolaktinsezernierenden Zellen des HVL und auch die Dopamin-Autorezeptoren der dopaminergen nigroneostriatalen Neurone sind den DA_2-Rezeptoren zuzurechnen, da sie keine Abhängigkeit von der Adenylzyklasetätigkeit erkennen lassen (92). Dopamin selbst ist in niedriger Konzentration ein Agonist an DA_2-Rezeptoren und in höherer Konzentration Antagonist an DA_1-Rezeptoren (157).

Lisurid gehört zu den Ergot-Derivaten, die ihre agonistischen Wirkungen vorwiegend an DA_2-Rezeptoren entfalten, hingegen an den vor allem im Striatum vorkommenden DA_1-Rezeptoren eher antagonistisch wirken (92, 137, 157).

Die teilweise recht komplexe Wirkweise von Lisurid und anderen Ergot-Derivaten läßt sich nach Fuxe (7) am besten mit der Annahme eines partiellen Agonismus an verschiedenen zentralen Dopaminrezeptoren vereinbaren. Die Wirkung von Lisurid auf periphere Dopaminrezeptoren ist bisher nicht systematisch untersucht worden, da die zentralen Effekte der Substanz im Vordergrund stehen.

Die dargelegten dopaminergen Effekte bildeten die Grundlage für den klinischen Einsatz von Lisurid beim Parkinsonismus[2]. Hier zeigte Lisurid eine ähnliche Wirkung wie Bromocriptin (18) und L-Dopa (182). In einer humanpharmakologisch-klinischen Studie

---

Fortsetzung[1]

3. postsynaptische Rezeptoren, die eng mit der Adenylzyklase-aktivität verbunden sind (DA_1)
4. ebenfalls Adenylzyklase-abhängige praesynaptische Dopaminrezeptoren (DA_1)
5. Autorezeptoren ohne Verbindung zur Adenylzyklase (DA_2)

[2] Es kommt zu einer klinischen Besserung der Akinesie, der Rigidität und des Tremors auch gegenüber einer alleinigen Behandlung mit L-Dopa (156, 110, 111, 59). Lisurid führte teilweise auch bei solchen Patienten zur Besserung insbesondere des sogenannten "On-off-Phänomens", die nicht mehr auf Bromocriptin, L-Dopa oder Lergotril ansprachen (111). Dieser Unterschied wird auf die spezifische Lisurid-Wirkung auf DA_2-Rezeptoren bezogen, da L-Dopa und wahrscheinlich auch Bromocriptin möglicherweise nur DA_1-Rezeptoren aktivieren und sich bei längerer Gabe eine Rezeptorunempfindlichkeit einstellt. Auch der zentrale serotonin-agonistische Effekt von Lisurid könnte eine Rolle spielen, da beim Parkinsonismus wohl auch ein Serotoninmangel vorliegt (134, 110).

wurde beobachtet, daß Lisurid in niedriger Dosis die Hirnfunktionen wie ein zentralwirksames Tranquillans beeinflußt, während es in höherer Dosierung wie ein Psychostimulans wirkt (89). Den Tierversuchen vergleichbare Effekte wie spezifische Stimulierung sexuellen Verhaltens oder ausgeprägtes anorektisches Verhalten traten hingegen beim Menschen nicht in Erscheinung.

1.2.2.1 Einfluß auf die hypophysäre Sekretion (Prolaktin, Wachstumshormon)

Im Rahmen der beschriebenen dopaminergen Wirkweise von Lisurid sind seine Effekte auf die Sekretion des Prolaktins und des Wachstumshormons (HGH) hervorzuheben.

Den eindrucksvollsten Effekt übt Lisurid dabei auf das Prolaktin aus. Erstmals konnte 1975 im Tierversuch von Horowski u.a. (77) eine langanhaltende Prolaktinsuppression nach Lisuridgabe nachgewiesen werden. Dieser Effekt war auch nach vorangegangener Prolaktinstimulation durch TRH und Reserpin bzw. an ovarektomierten, Östrogen-behandelten Ratten zu beobachten (60). Weitere Studien (61, 79, 38) machten wahrscheinlich, daß Lisurid direkt an den dopaminergen Rezeptoren der Prolaktin-sezernierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens angreift und möglicherweise neben der Freisetzung auch die Prolaktinsynthese hemmt. Für die Prolaktinsuppression scheint überwiegend die dopaminagonistische Wirkweise von Lisurid verantwortlich zu sein, seine serotonin-inhibitorische Wirkung spielt hierfür wahrscheinlich keine Rolle.

Inzwischen konnte auch in zahlreichen klinischen Studien die Prolaktininhibition belegt und therapeutisch bei Frauen mit Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe (14, 43, 172) bzw. im Puerperium (35, 36, 65) genutzt werden. Am Rande sei auch die Anwendung der Substanz bei Patienten mit Akromegalie und Prolaktin-sezernierenden Hypophysentumoren sowie funktioneller Hyperprolaktinämie erwähnt (113, 114). Neben der Prolaktinsuppression wurde vielfach eine deutliche klinische Besserung mit Wiedereinsetzen einer ovulatorischen Menstruation, Besserung von Potenzstörungen, günstigen Effekten auf Kohlenhydratstoffwechsel

und Blutdruckniveau und in Einzelfällen eine Verminderung der Tumorgröße bei Prolaktinomen beobachtet (26, 113).

Lisurid wirkt daneben auch auf die HGH-Sekretion ein. Wie von anderen Ergot-Derivaten in in-vitro-Untersuchungen an Rattenhypophysentumoren und menschlichen Hypophysenvorderlappen-Adenomen bekannt (114, 136), führte auch Lisurid bei Akromegaliepatienten zumeist zu einer der Prolaktinsuppression gleichgerichteten, allerdings deutlich schwächer ausgeprägten HGH-Suppression (112-114). Da der Dopaminantagonist Pimozide die suppressorischen Effekte von Lisurid auf Prolaktin und HGH deutlich verminderte, wurden beide Effekte auf eine dopamin-agonistische Wirkung bezogen (112). Hingegen zeigte sich bei gesunden Probanden eine durch verschiedene Dopamin-Agonisten (14, 35) und auch Lisurid auszulösende HGH-Sekretionssteigerung (37). Dieser Effekt war auch bei Parkinson-Patienten (156) und insulinabhängigem Diabetes mellitus (56) zu beobachten.

Andere hypophysäre Hormone, wie die Gonadrotropine LH und FSH, werden durch Lisurid zumindestens bei Akutgabe nicht beeinflußt (37). Hinsichtlich der ACTH- und Cortisolsekretionsbeeinflussung liegen für Lisurid widersprüchliche Befunde vor (123, 125, 37). Die Beeinflussung extrahypophysärer Hormone, wie Insulin, Glucagon und Aldosteron ist bisher nicht untersucht worden.

1.2.3 Kardiovaskuläre Effekte

Unter Bezug auf die in dieser Arbeit gestellten Fragen nach den Kreislaufeffekten unter Gabe von Lisurid wird im folgenden Kapitel ein Literaturüberblick zu diesem Komplex gegeben. In humanpharmakologischen Studien zeigte die Substanz bei männlichen Probanden nach oraler Gabe von 0,3 mg und 0,6 mg einen signifikanten, geringen Blutdruckabfall, der etwa nach 1 Stunde einsetzte (71). Hingegen war in niedriger Dosis von 0,075 mg - 0,2 mg in dieser und in einer weiteren Studie bei 6 weiblichen Probanden kein Einfluß auf das Blutdruckverhalten festzustellen (159). Auch Vojtêchovský (183) fand in einer Doppelblindstudie gegen Placebo und Methysergid nach einer Einmalgabe von 0,1 mg Lisurid bei normotensiven Versuchspersonen keine nennenswerten

Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz. In weitaus höherer Dosierung von bis zu 1,8 mg und insbesondere bei Dosissteigerungen war allerdings in einem normotensiven psychiatrischen Kollektiv eine Blutdrucksenkung von systolisch etwa 10 % und diastolisch etwa 12 % beobachtet worden (160). Schachter et al. (156) sahen bei normotensiven Parkinson-Patienten einen systolischen und diastolischen Blutdruckabfall von 10 - 20 mm Hg nach 0,1 mg Lisurid, der sowohl im Stehen wie im Liegen einsetzte. Hingegen berichteten Gopinathan et al. (59) ebenfalls bei Parkinson-Patienten nach einer mittleren Dosis zwischen 0,2 - 2,4 mg nur über eine Senkung des systolischen Blutdruckes im Stehen. Bei 7 von 15 Patienten fiel der systolische Blutdruck von im Mittel 100 mm Hg vor Behandlung auf 90 mm Hg nach Lisuridgabe ab. Bei 3 weiteren Patienten trat ebenfalls ein Abfall von mehr als 10 mm Hg auf. Herrmann (70) konnte bei überwiegend normotensiven Migräne-Patienten nach 3-monatiger Behandlung mit 3 x 0,025 mg Lisurid keine signifikante Änderung des Blutdrucks feststellen.

Liuzzi und Mitarbeiter (112-114) fanden bei Patienten mit Akromegalie, Prolaktin produzierenden Hypophysentumoren und funktioneller Hyperprolaktinämie nach mehrmonatiger Behandlung mit einer hohen Dosis bis zu 1,6 mg täglich insbesondere bei Patienten mit hypertonen Ausgangswerten eine vereinzelt recht ausgeprägte Blutdrucksenkung. Die normotensiven Patienten hingegen reagierten zumeist ohne Blutdruckabfall.

Erste klinische Untersuchungen an einem Patienten-Kollektiv mit Hypertonus wurden von Ripka und Malis (147) und Ripka (148) geführt. Hierbei zeigte sich an 56 Patienten, die mit einer steigenden Dosis von 0,0125 mg bis max. 0,025 mg 3x täglich über einen Zeitraum von 3 - 14 Monaten behandelt wurden, eine Senkung des Ruheblutdruckes vor allem bei denjenigen Patienten, deren diastolische Werte 110 mm Hg nicht überstiegen. In einer weitergehenden Therapiestudie an 104 Patienten fand Ripka (148) eine Abnahme des systolischen Blutdruckes von im Mittel 15 mm Hg und des diastolischen Blutdruckes von 10 mm Hg. Mit dieser mäßiggradigen Blutdrucksenkung ging zusätzlich eine deutliche Reduktion von lästigen subjektiven Begleitsymptomen des Hypertonus

wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Ohrensausen einher. Diese klinische Beobachtung wurde auch bei kombinierter Anwendung von Lisurid zusammen mit anderen Antihypertensiva bestätigt (7). Auch Vinar (180) beschrieb einen schwachen antihypertensiven Effekt bei hypertonen Patienten.

Vereinzelt wurde nach Lisurid-Gabe bei Probanden und in klinisch behandelten normotensiven Kollektiven eine ausgeprägte orthostatische Hypotonie bis zum Kollaps beobachtet (113, 59), wie sie auch vom Bromocriptin bekannt ist. Sofern der Einfluß auf die Herzfrequenz untersucht wurde, ergab sich keine signifikante Veränderung (142, 183). Kontrollierte Studien zum Einfluß von Lisurid auf das Belastungsblutdruckverhalten liegen bisher nicht vor.

Wesentlich ausgeprägtere blutdrucksenkende Effekte als beim Menschen waren im Tierversuch v.a. bei narkotisierten Tieren zu beobachten (126). Auffälligerweise war beim wachen Affen keine Blutdrucksenkung, bei wachen Ratten mit genetisch fixierter Hypertonie hingegen ein deutlicher RR-Abfall feststellbar. In der Regel war die Herzfrequenz gering um ca. 10 - 15 % abgesenkt. Zusammen hiermit traten bei narkotisierten Katzen eine geringe periphere Vasodilatation und Abnahme der myokardialen Kontraktilität auf, die als indirekt neuronal vermittelte Effekte interpretiert wurden (126).

Die beschriebenen kardiovaskulären Effekte, insbesondere die lang anhaltende Blutdrucksenkung führen Mannesmann u.a. (126) auf zentrale und/oder peripher vermittelte dopaminerge Mechanismen zurück. Im Hinblick auf die blutdrucksenkende Wirkung ist bedeutsam, daß bei höherer Dosierung ein α-adrenolytischer Effekt auftritt. Hierauf wird auch der durch den Dopaminantagonisten Haloperidol nicht zu hemmende RR-Abfall zurückgeführt (126).

So hemmte Lisurid in höherer Dosis die durch Noradrenalin in-vitro an isolierten Rattenaorten ausgelöste Kontraktion (159). In-vivo verringerte Lisurid den durch Noradrenalin induzierten Blutdruckanstieg, während der hypertensive Effekt von Angiotensin nicht beeinflußt wurde (126). Andere Ergot-Alkaloide, wie Bromocriptin, zeigten unter den gleichen Versuchsbedingungen in 15-fach höherer Dosierung vergleichsweise schwächere Effekte als Lisurid. Eine Alpha-Rezeptoren-antagonistische Wirkung konnte auch am isolierten Vas deferenz der Ratte nachgewiesen wer-

den (159). Hier war Lisurid von der Wirkungsstärke dem Alpha-Rezeptorenblocker Phentolamin nahezu gleichwertig. In späteren biochemischen Studien (94, 137, 151) wurde ein zentraler alpha-adrenolytischer Effekt bestätigt, ohne daß freilich dessen Auswirkungen auf das Blutdruckverhalten untersucht wurden.

1.2.4 Pharmakokinetik

In der vorliegenden Zubereitung als Hydrogenmaleat ist Lisurid ausreichend wasserlöslich. Die galenische Präparation enthält neben der Wirksubstanz Laktose, Maisstärke, Magnesiumstearat, Weinsäure und Kalzium-Dinatrium-EDTA. Die Substanz ist temperatur- und lichtempfindlich. Bei sachgerechter Lagerung kann von einer Haltbarkeit von ca. 5 Jahren ausgegangen werden (lt. Angaben des Herstellers).

Die Resorption von Lisurid lag bei verschiedenen Tierspezies (Ratten, Hunde, Affen etc.) nach oraler, teilweise experimentell intraduodenaler Gabe zwischen 40 und 80 %. Beim Menschen kann man nach oraler Gabe von einer Resorption von wenigstens 50 - 60 %, wahrscheinlich sogar von einer vollständigen Resorption ausgehen (160). Etwa nach 1/2 Stunde ist die Hälfte einer oralen Dosis resorbiert. Die maximalen Blutplasmakonzentrationen werden nach ca. 45 - 60 Min. erreicht (160).

Eine exakte Bestimmung der Plasmaspiegel nach oraler und intravenöser Gabe ist bisher nicht gelungen. Dies hängt mit bestimmungsmethodischen Problemen und dem Lebermetabolismus von Lisurid zusammen. So sind bei den verwendeten Radioimmunoassays zum Nachweis von radioaktiv markiertem Lisurid Kreuzreaktionen mit möglichen aktiven Metaboliten nicht auszuschließen (160). Wie von anderen Ergot-Alkaloiden bekannt (58), unterliegt Lisurid einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber, das heißt, es findet eine nahezu vollständige Plasmaclearance durch Umwandlung in Metaboliten schon bei der ersten Leberpassage statt.

Die hohe Gesamtplasmaclearance stimmt mit der niedrigen Bioverfügbarkeit überein, die dosisabhängig zwischen 10 ± 7 % nach 0,1 mg und 22 ± 7 % nach 0,3 mg bei peroraler Gabe schwankt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Lisurid liegen die Plasmakonzentrationen nach 6 - 8 Stunden unterhalb des Nachweisbereiches von 25 pg/ml. Nach intravenöser Gabe wird eine drei-

phasische Abnahme der Plasmaspiegel mit Halbwertszeiten von 5 Minuten, 25 Minuten und 2 Stunden beobachtet. Die Alpha- und Betaphase entsprechen dabei dem Gewebsverteilungsprozeß, während die terminale Gammaphase den Rückstrom in das Plasma und endgültigen Metabolismus widerspiegelt. Die Ausscheidung der Substanz bzw. ihrer Metaboliten verläuft zu etwa 60 % über die Niere und zu 40 % über den Stuhl (160).

Die pharmakologischen Effekte von Lisurid setzen bei peroraler Gabe etwas später ein als bei intravenöser Verabfolgung. Insbesondere höhere orale Dosen führen aber beispielsweise zu einer ausgeprägteren und länger anhaltenden Prolaktinsuppression, wobei die Ausgangswerte erst nach 48 Stunden wieder erreicht werden. Im Einzelfall läßt sich zwischen Plasmakonzentration und biologischem Effekt wegen des individuell unterschiedlichen Ausmaßes des First-Pass-Effektes keine eindeutige Korrelation nachweisen. Das Resorptionsverhalten und der schnelle Metabolismus erfordern zur Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden therapeutischen Effektes eine mehrmalige tägliche Gabe.

Trotz des ausgeprägten Lebermetabolismus gehen aber offenbar die pharmakologischen Effekte, insbesondere die zentral Dopaminagonistische Wirkung auf die Substanz selbst zurück und setzen keine vorherige Umwandlung in aktive Metaboliten voraus. Beim klinisch-pharmakologischen Einsatz der Substanz erweist es sich als Vorteil, daß Lisurid, verglichen mit Dopamin und L-Dopa nicht dem extracerebralen Abbau durch die Dopa-Decarboxylase unterliegt, zudem eine relativ längere Halbwertszeit hat als beispielsweise auch Apomorphin und schließlich die Blut-Hirnschranke leichter passieren kann. Die zentrale Bioverfügbarkeit von Lisurid nach peroraler Gabe konnte auch in EEG-Untersuchungen belegt werden, bei denen sich eine Dosis-Wirkung-Relation im Bereich vom 0,025 - 0,075 mg fand (159).

1.2.5 Nebenwirkungen

Die nebenwirkungsfreie therapeutische Breite von Lisurid ist recht schmal. So sind ausgeprägte Nebenwirkungen schon nach mehr als 0,025 mg bei intravenöser Verabfolgung und mehr als 0,3 - 0,6 mg bei oraler Gabe zu erwarten. Sie bestehen in gastro-

intestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Schluckbeschwerden sowie auch Nasentrockenheit (59, 112, 159). Bei einigen Patienten traten in höherer Dosierung Kältegefühl und Parästhesien in den Extremitäten sowie Muskelziehen und Arthralgien auf (110, 166). Vereinzelt kommt es zu Schwindel, Kopfschmerzen und einer orthostatischen Kreislaufdepression, die bis zum Kollaps reicht (59, 112, 114). Vor allem bei Langzeitanwendung bei Gabe von bis zu 5 mg täglich traten sowohl dysphorische wie euphorische Stimmungsveränderungen, vereinzelt auch Müdigkeit auf. Bei Parkinson-Patienten wurden Verwirrtheitszustände und auffällige psychiatrische Reaktionen im höheren Dosisbereich beobachtet (59). Nur in sehr wenigen Einzelfällen kam es zu halluzinatorischen Effekten (59, 156, 166). Gelegentlich trat in klinischen Studien eine anorektische Wirkung auf, ohne daß es zur gesicherten Gewichtsabnahme wie im Tierversuch kam (112, 166).

Die meisten Nebenwirkungen lassen sich auf den Dopamin-agonistischen Effekt bzw. die Prolaktinsuppression beziehen und sind bei einschleichender Dosierung weitgehend vermeidbar. Als toxische Nebeneffekte wurden bei Ratten nach 5-wöchiger Gabe von 0,1 mg/kg geringe Transaminasenanstiege sowie ein Anstieg der neutrophilen Granulozyten festgestellt (159). Im übrigen zeigten weder tierexperimentelle noch klinische Studien im mittleren Dosisbereich toxische Effekte auf das hämatopoetische System, die Leber- und Nierenfunktion sowie andere Stoffwechselparameter. Auch embryotoxische, teratogenetische und mutagene Effekte waren im Tierversuch nicht nachweisbar (159).

1.3 Fragestellung

Nach Darlegung der pharmakologischen Eigenschaften von Lisurid, seiner spezifischen Effekte auf die Prolaktinsekretion, der bisher bekannten Effekte auf Blutdruck und Herzfrequenz sowie der Pharmakokinetik und Nebenwirkungen der Substanz soll jetzt die Zielsetzung dieser Arbeit genauer erläutert werden.

Wie dargestellt, war insbesondere bei Akromegalie-Patienten eine teilweise deutliche Blutdrucksenkung nach Lisurid beob-

achtet worden (112-114). Kontrollierte Studien bei einem Kollektiv gründlich vordiagnostizierter essentieller Hypertoniker unter Einbeziehung der Beeinflussung des Blutdruckverhaltens unter Belastung waren bisher nicht durchgeführt worden. Insbesondere war nicht bekannt, ob ein Zusammenhang zwischen Blutdruckbeeinflussung und Höhe der Serum-Prolaktin-Konzentration vor Therapie besteht. Diese Frage war von besonderem Interesse, weil von verschiedenen Autoren (99, 169) bei Hypertonie-Patienten überhöhte Prolaktinwerte festgestellt und unter dem Dopamin-Agonisten Bromocriptin eine ausgeprägte Prolaktin-Suppression und gleichgerichtete Blutdruckbeeinflussung beschrieben wurden.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen war schließlich nicht geklärt, wie Lisurid bei Hypertonie-Patienten das Wachstumshormon beeinflußt und ob es einen Effekt auf die Sekretion des Insulins und Cortisols sowie auf den durch diese Hormone mit beeinflußten Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel ausübt.

In unserer eigenen Untersuchung wurden die uns interessierenden Parameter beim ruhenden Patienten und während einer abgestuften ergometrischen Belastung gemessen. Hierdurch sollte herausgefunden werden, ob die durch adrenergen Antrieb erhöhten Effekte auf Herz und Kreislauf und auf die Prolaktin-, HGH- und Cortisolausschüttung durch Lisurid beeinflußt werden können.

Unsere genauen Fragestellungen lauteten somit:

1.) Führt die Langzeitgabe von Lisurid in einer mittleren Dosierung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie zu einer Beeinflussung des Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens unter Ruhe- und Belastungsbedingungen?

2.) In welchem Ausmaß wird das Serumprolaktin gesenkt und bestehen Hinweise auf eine Abhängigkeit der Blutdruckbeeinflussung von der Ausgangsprolaktinkonzentration?

3.) Wie verhält sich das Wachstumshormon unter Lisuridgabe.

4.) Wird durch Lisurid die Cortisolproduktion in Ruhe und unter körperlicher Belastung beeinflußt?

5.) Hat Lisurid Effekte auf den Kohlenhydrat- und Fettstoff-

wechsel, gemessen an den Parametern Glucose, Laktat, freie Fettsäuren und freies Glycerin und speziell auf das den Kohlenhydratstoffwechsel regulierende Insulin?

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv

An unserer Studie nahmen 13 Patienten mit milder bis mittelschwerer essentieller Hypertonie teil. Es handelte sich um 12 Männer und 1 Frau, letztere war in der Menopause. Der Tabelle 1 sind die biographischen Daten unseres Kollektives (Geschlecht, Alter, Körpergröße, Gewicht, Abweichung vom Normalgewicht einschließlich Hypertonusdauer, Schweregrad gemäß WHO-Kriterien, antihypertensive Vorbehandlung, Begleitmedikation und Ergometerbelastung sowie der daraus errechneten Pulse Working Capacity (PWC_{170})) zu entnehmen. Alle Patienten befanden sich in ambulanter poliklinischer Behandlung am Klinikum Charlottenburg.

Als Aufnahmekriterium in die Studie galt eine diastolische Blutdruckerhöhung von mindestens > 90 mm Hg im Liegen. Diese mußte wenigstens bei 3 Blutdruckmessungen an verschiedenen Tagen nach 10-minütiger Ruhe nachweisbar gewesen sein. Von der Untersuchung ausgeschlossen waren extrem trainingsschwache Patienten, Patienten mit schweren kardialen Erkrankungen, insulinpflichtigem Diabetes mellitus sowie chronischen hepatischen und renalen Erkrankungen, außerdem Frauen in der Menstruation. Als behandlungsbedürftige Begleiterkrankung bestand in 2 Fällen eine Hyperlipoproteinämie.

2.2 Aufbau der Studie

In einer Vorperiode (siehe Abb. 2a) war vor Beginn der eigentlichen Untersuchung zum Ausschluß einer sekundären Genese des Hypertonus eine umfangreiche Hypertonusdiagnostik durchgeführt worden (Bestimmung von Serumelektrolyten, Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff, Gesamteiweiß, Cholesterin, Triglyceriden, Blutbild einschl. Differentialblutbild, Vanillinmandelsäure im Urin,

Tabelle 1 Biographische Daten des Patientenkollektivs

	Patienten-Nr.													x (n=13)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	
Name (Initialen)	W.L.	B.M.	S.S.	B.Z.	K.M.	P.B.	C.G.	G.K.	D.B.	H.D.	S.C.	O.K.	E.K.	
Geschlecht (m=1,w=2)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	
Alter (Jahre)	45	42	41	68	39	39	43	53	38	5o	45	39	37	42
Körpergröße (cm)	18o	174	175	178	178	16o	172	158	175	186	176	172	164	175
Gewicht (kg)	82	95	83	76	79	67	84	56	78	96	82	1o3	58	82
Abweichung v.Normalgew. nach Brocca (%)	3	28	11	- 3	1	12	17	- 3	4	12	8	43	- 9	8
Hypertonusdauer(Jahre)	5	3	2	1o	5	2	15	8	1o	3	5	5	5	5
Schweregrad n. WHO (1-3)	2	2	1	2	1	1	3	1	2	1	2	1	2	
Ergometerbelastung (Watt x min.)	172o	127o	95o	18oo	152o	1ooo	144o	76o	166o	16oo	136o	164o	77o	144o
PWC_{17o} (Watt/kg)	2,76	1,63	1,8o	4,5o	2,78	2,46	2,61	1,51	3,o1	2,47	2,56	2,33	1,55	2,47
Vorbehandlung a=ß-Blocker,b=Diuretikum	-	-	-	-	-	-	a,b	b	a	-	-	-	-	
Begleitmedikation L=Lipanthyl	-	L	-	-	L	L	-	-	-	-	-	-	-	

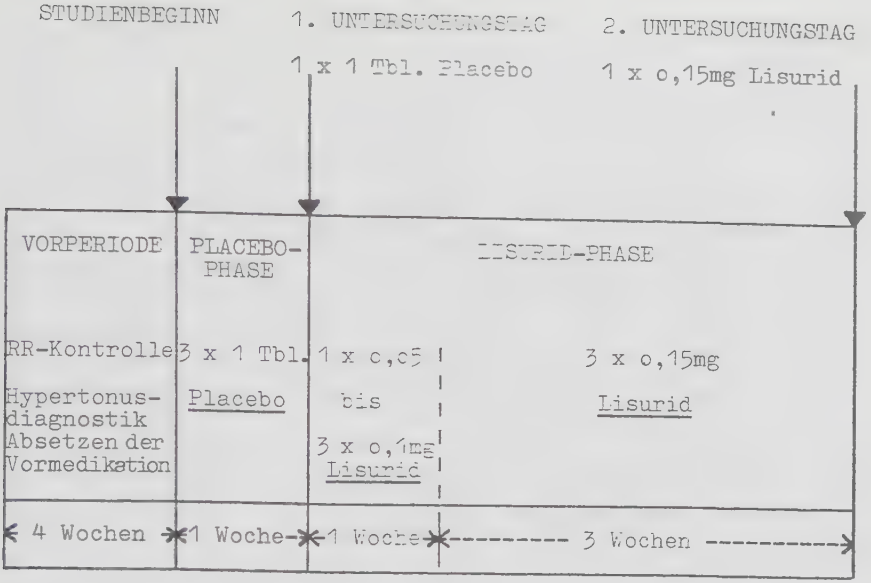


Abb. 2a Aufbau der Studie

Ruhe-EKG, Röntgen-Thorax, Augenuntersuchung, i.v.-Urogramm einschließlich Frühurogramm sowie ein Nierensequenzszintigramm). Außerdem wurde mindestens 14 Tage vor Beginn der Studie die bei 5 Patienten bestehende antihypertensive Begleitmedikation abgesetzt.

Da es sich um die klinische Prüfung eines noch nicht im Handel befindlichen Präparates handelte, wurden die Patienten intensiv über den Sinn, Nutzen und die Risiken der Langzeitgabe von Lisurid entsprechend den Kriterien für die Prüfung von Arzneimitteln aufgeklärt. Die Einverständniserklärung der Patienten wurden in Anwesenheit zweier ärztlicher Kollegen mündlich abgegeben. Während der ca. 6-wöchigen Behandlung waren die Patienten angewiesen, keine zusätzlichen Medikamente ohne vorherige Absprache einzunehmen und größere Gewichtsschwankungen zu vermeiden.

Nach Eintritt in die Studie erhielten die Patienten für 1 Woche 3x1 Tablette Lisurid-Placebo. Am 8. Tage erfolgte dann die erste Kreislauf- und Blutuntersuchung in Ruhe und unter Ergometer-

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.-28.Tag
morgens	o	o	o,o5	o,o5	o,o5	o,1	o,1	o,15
mittags	o	o,o5	o,o5	o,o5	o,1	o,1	o,1	o,15
abends	o,o5	o,o5	o,o5	o,1	o,1	o,1	o,1	o,15

Abb. 2b Dosierungsschema in der 1.Therapiewoche
(Lisuriddosis in mg)

bedingungen (genaues Vorgehen siehe Abschnitt 2.3, Versuchsablauf am Untersuchungstag). Dies war der Kontrolltest. 4 Wochen später wurde dieser Test unter den gleichen Bedingungen wiederholt, nachdem die Patienten mit Lisurid-Verum behandelt worden waren. Wir wählten hierbei zur Vermeidung von gastrointestinalen Nebenwirkungen ein einschleichendes Dosierungsschema mit Steigerung auf 3 x O,1 mg Lisurid in der ersten Woche und anschließender Gabe von 3 x O,15 mg Lisurid von der 2. bis 4. Woche (siehe Abbildung 2b). Die Medikamentengabe erfolgte einfach blind und bei allen Patienten in der angegebenen Reihenfolge Placebo-Verum.

2.3 Versuchsablauf am Untersuchungstag

Die Patienten waren bereits vor dem 1. Testtag mit dem Untersuchungsraum und dem genauen Untersuchungsplan intensiv vertraut gemacht worden. Nach 12-stündiger Nahrungs-, Alkohol- und Nikotinkarenz wurden am Untersuchungstag um 6.30 Uhr beginnend,

Zeit-punkt	Zeit (min)	Phasen (min)	Blutent-nahmen	Blutdruck-messung	Herzfre-quenz (EKG)
1	o	Ruhe (95)	+	+	+
2	9o		+	+	+
3	1oo 95	Ergometrie (15)	+	minütlich	minütlich
4	11o		+	minütlich	minütlich
5	12o	Erholung (15o)	+	minütlich	minütlich
6	13o		+	+	+
7	15o		+	+	+
8	17o		+	+	+
9	2oo		+	+	+
1o	26o		+	+	+

Tab. 2 Versuchsablauf am Untersuchungstag

Messungen des Blutdruckes, der Herzfrequenz sowie Blutabnahmen gemäß dem in Tabelle 2 dargestellten Zeitplan durchgeführt. Die Patienten nahmen während der gesamten Versuchsdauer von insgesamt 260 Minuten (von 6.30 Uhr bis jeweils 10.50 Uhr) eine halbliegende Position auf der Ergometerliege ein. Lediglich zu Beginn der Untersuchung erfolgte zusätzlich eine Messung von Blutdruck und Herzfrequenz im Stehen.

Die Blutproben entnahmen wir über eine Verweilkanüle ungestaut aus einer Kubitalvene des rechten Armes, die mit einem Mandrain offengehalten wurde. Die Patienten erhielten unmittelbar nach der ersten Blutabnahme jeweils 1 1/2 Tbl. Placebo bzw. 1 1/2 Tbl. Lisurid (= 0,15 mg).

Nach 95-minütiger Ruhephase erfolgte die fahrradergometrische Belastung über 15 Minuten (Fahrrad-Ergometrie-System Nr. 380, Firma Elema-Schonander). Hieran schloß sich erneut eine Ruhephase von insgesamt 150 Minuten Dauer an. In Anbetracht des unterschiedlichen Lebensalters und des Trainingszustandes der Patienten erschien eine einheitliche gleiche Belastung oder auch

eine auf das Körpergewicht bzw. die fettfreie Körpermasse bezogene Belastung nicht sinnvoll. Wir nahmen daher in Anlehnung an Franz (46, 47) eine Herzfrequenz von 130/Min. als Bezugspunkt der ergometrischen Belastung an. Bei diesem Vorgehen wurde ein für alle Patienten ähnlicher adrenerger Antrieb erreicht, so daß eine medikamentöse Beeinflußung des sympathoadrenalen Aktivitätsniveaus und des Belastungsblutdruckverhaltens besser abgeschätzt werden konnte. Von den einzelnen Patienten wurden entsprechend ihrem Trainingszustand also recht unterschiedliche Leistungen vollbracht, die allerdings in beiden Testreihen identisch waren. Hierzu wurde eine Steigerung der Wattzahl von initial 50 Watt um jeweils 10 Watt/Min. bis zum Erreichen der Richtherzfrequenz von 130/Min. vorgenommen. Die Wattzahl wurde variiert, wenn die Herzfrequenz um mehr als 5 Schläge/Min. vom Richtwert abwich. Durch diese allmähliche Belastungssteigerung wurde ein etwa über 5 - 7 Minuten dauernder submaximaler sympathischer Antrieb erzielt und gleichzeitig ein Anstieg des Blutdruckes in extrem hohe Bereiche vermieden. Während und bis 6 Minuten nach Ergometerbelastung wurden Blutdruck- und Herzfrequenzkontrollen zur besseren Überwachung minütlich durchgeführt. Gemessen wurde jeweils in den letzten 15 Sekunden der zu messenden Minute.

Zu den jeweiligen Meßzeitpunkten wurden stets 10 ml Blut in eine Heparinmonovette und 10 ml Blut in ein zusatzfreies Glasröhrchen entnommen. Für die Laktatbestimmung wurde sofort 0,1 ml Vollblut in vorgekühlter Perchlorsäure enteiweißt und zusammen mit dem restlichen Blut bei 3.000 g über 10 Minuten zentrifugiert. Zur Glucosebestimmung wurde Plasma enteiweißt und erneut zentrifugiert. Die Überstände bewahrten wir zusammen mit den Laktatüberständen und portionierten Seren für die Bestimmung des freien Glycerins bei 4°C im Eiswasserbad bis zur Bestimmung am gleichen Tag auf. Die übrigen portionierten Seren bzw. Plasmaproben für die Bestimmung von freien Fettsäuren, Insulin, HGH, Prolaktin und Cortisol wurden nach Versuchsende bei -20°C tiefgefroren. Die Bestimmung erfolgte nach Abschluß der gesamten Studie in großen Serien.

2.4 Meßmethoden

2.4.1 Hämodynamische Messungen

Der Blutdruck wurde gemäß Versuchsplan im Liegen und Stehen sowie unter Ruhe- und Belastungsbedingungen nach Riva-Rocchi-Korotkov entsprechend den Empfehlungen der Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung in Phase V gemessen. Alle Blutdruckmessungen wurden mit einer Oberarmdruckmanchette mit Quecksilbermanometer aus arbeitstechnischen Gründen stets am linken Arm von einer langjährig erfahrenen Krankenschwester durchgeführt. Blutdruckdifferenzen zwischen dem rechten und linken Arm waren zuvor bei allen Patienten ausgeschlossen worden. Die Herzfrequenz ermittelten wir aus den aufgezeichneten EKG-Streifen durch Anlegen eines Meßlineals.

Als errechnete Größe bestimmten wir den arteriellen Mitteldruck nach

$$RR_{Mitteldruck} = RR_{diastolisch} + \frac{(RR_{systolisch} - RR_{diastolisch}}{3}$$

und das Druck-Frequenz-Produkt als Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruckwert. Aus der im Placeboversuch erzielten ergometrischen Leistung berechneten wir die Pulse-Working-Capacity (PWC_{170}) (128).

2.4.2 Glucosebestimmung

Für die Bestimmung der Glucose im Plasma verwendeten wir die enzymatische Hexokinasemethode mit Enteiweißung (Testset Gluco-QUANT der Firma Boehringer Mannheim Diagnostika).

Zur Richtigkeitskontrolle wurde ein Kontrollserum (Monitrol I Firma Merz und Dade, Sollwert 87 mg/100 ml) mitgeführt. Hierfür ermittelten wir

$$\bar{x} = 87{,}09 \text{ mg/100 ml}$$
$$s = 3{,}00 \text{ mg/100 ml}$$
$$VK = 3{,}45 \%$$

Die Präzisionskontrolle von 20 Proben eines gepoolten Plasmas

ergab

$\bar{x}$ = 86,89 mg/100 ml
s = 2,7 mg/100 ml
VK = 3,17 %

2.4.3 Laktat

Die Bestimmung des Laktats führten wir mit Hilfe der enzymatischen Testkombination Laktat (Firma Boehringer Mannheim GmbH, Bestell-Nr. 124842) durch. Zur Qualitätskontrolle verwendeten wir eine Eichlösung mit exakt eingewogener Reinsubstanz (Sollwert 4,5 mg/100 ml, L-Laktatstandardlösung 1,0 N Boehringer Mannheim). Hierfür ermittelten wir in 26 Bestimmungsserien

$\bar{x}$ = 4,52 mg/100 ml
s = 0,119 mg/100 ml
VK = 2,63 %

Die Präzisionskontrolle aus einer Bestimmungsserie von n = 20 aus gepooltem Serum ergab

$\bar{x}$ = 4,92 mg/100 ml
s = 0,13 mg/100 ml
VK = 2,62 %

2.4.4 Freies Glycerin

Zur Bestimmung des freien Glycerins verwendeten wir die enzymatische Testkombination Triglyceride (Firma Boehringer Mannheim GmbH Diagnostika, Bestell-Nr. 124966). Hierbei wurde die Verseifung der Neutralfette zur Bestimmung des Gesamtglycerins ausgelassen, so daß nur das im Serum vorhandene freie Glycerin erfaßt wurde.

Als Referenzserum führten wir in jeder Bestimmungsserie Präzilip der Firma Boehringer mit einem Sollwert von 4,50 mg7100 ml mit. Hierfür ermittelten wir in 24 Bestimmungsserien

$\bar{x}$ = 4,58 mg/100 ml
s = 0,087 mg/100 ml
VK = 1,90 %

Zur Präzisionskontrolle führten wir eine Bestimmungsserie aus gepooltem Serum (n = 20) durch, für die wir folgende Werte ermittelten:

$\bar{x}$ = 1,86 mg/100 ml
s = 0,041 mg/100 ml
VK = 2,2 %

2.4.5 Freie Fettsäuren (FFS)

Die FFS bestimmten wir im Serum mit der kolorimetrischen Methode nach Duncombe (40). Die Methode beruht auf der Extraktion der nicht-veresterten Fettsäuren mit Chloroform als Kupfersalze und der Überführung in einen photometrisch meßbaren Kupferkomplex mit Diäthyldithiocarbaminat.

Zur Qualitätskontrolle führten wir in 13 Bestimmungsserien Kontrollseren der Firma Merz und Dade, Monitrol I (ohne Sollwertangabe) mit. Hierfür ermittelten wir

$\bar{x}$ = 533 µVal/l
s = 20 µVal/l
VK = 3,75 %

Die Präzisionskontrolle aus einer Bestimmungsserie von n = 20 aus gepooltem Serum ergab:

$\bar{x}$ = 485 µVal/l
s = 22 µVal/l
VK = 4,53 %

2.4.6 Hormonelle Bestimmungen

Für die Bestimmung von Insulin, HGH, Prolaktin und Cortisol im Serum bzw. Plasma wurde als Analyseverfahren der Radioimmuno-

assay (RIA) verwandt, dessen Prinzip kurz erläutert werden soll.

Die von uns verwendeten kompetitiven RIA's arbeiten mit einer bekannten Menge Tracer, d.h. mit einem mit jeweils radioaktiven Isotopen (hier J_{125}) markierten, mit der zu bestimmenden Substanz ansonsten chemisch identischen Stoff und spezifischen Antikörpermolekülen. Tracer und Antikörper werden zusammen mit der Analysenprobe inkubiert. Dabei konkurrieren der Tracer und die zu bestimmende Substanz dann um die begrenzt verfügbare Anzahl von Bindungsplätzen der hochspezifischen Antikörper. Durch geeignete Konzentrationswahl der Reaktionskomponenten im Testansatz wird in um so größeren Maße Tracer an das Antikörpermolekül gebunden, je geringer die Konzentration der zu bestimmenden Substanz in der Analysenprobe ist. Nach Einstellung eines Reaktionsgleichgewichts werden die gebildeten Tracer- und Serum-Hormon-Antikörperkomplexe durch geeignete Trennungsverfahren (Fällungsverfahren beim Insulin, Doppelantikörpermethode bei HGH und Prolaktin sowie kombiniertes Verfahren beim Cortisol) vom ungebundenen Tracer abgetrennt und die hierin enthaltene Radioaktivität bestimmt. Der im Niederschlag vorhandene Anteil des radioaktiv markierten Tracers verhält sich dabei umgekehrt proportional zu der zu bestimmenden Hormonkonzentration im Serum. Der Hormongehalt der Probe wird anschließend aus dem Vergleich mit den mitgeführten Standards und der hieraus erstellten Eichkurve ermittelt.

2.4.6.1 Insulin

Die in-vitro-Messung des immunologisch messbaren Insulins wurde unter Verwendung des Radioimmunbestecks "RIA gnost Insulin" der Firma Behringwerke AG im Serum durchgeführt. Als Fällungsmittel wird hierbei Polyäthylenglykol verwandt. Zur Inter-Assay-Varianz-Bestimmung (Qualitätskontrolle) wurde ein Kontrollserum (Sollwert 61 µE/ml) mitgeführt. In n = 4 Bestimmungsserien ergab sich

$$\bar{x} = 60{,}32 \ \mu E/ml$$
$$s = 2{,}76 \ \mu E/ml$$
$$VK = 4{,}57 \ \%$$

Die Intra-Assay-Varianz (Präzisionskontrolle) ermittelten wir aus n = 10 Bestimmungen aus gepooltem Serum:

$\bar{x}$ = 6,8 µE/ml
s = 0,24 µE/ml
VK = 3,5 %

2.4.6.2 Wachstumshormon (HGH)

Das Wachstumshormon wurde im Plasma unter Verwendung des Radioimmunoassay HGH (Code 1703) der Firma Serono bestimmt. Dieser Assay arbeitet mit der Doppelantikörpertechnik als Trennungsverfahren.

Für das in 6 Bestimmungsserien mitgeführten Kontrollserum (Sollwert 5,8 ng/ml) bestimmten wir

$\bar{x}$ = 5,76 ng/ml
s = 0,18 ng/ml
VK = 3,1 %

Zur Präzisionskontrolle wurde eine Bestimmungsserie (n = 10) mit Poolserum durchgeführt, für die wir errechneten

$\bar{x}$ = 5,6 ng/ml
s = 0,24 ng/ml
VK = 4,2 %

Der RIA ist für den Konzentrationsbereich zwischen 0,31 und 20 ng/ml gut geeignet. Für die Verdünnung bei Vorliegen von Konzentrationen über 20 ng/ml wurde HGH-freies Serum (Free serum) verwendet. Bei einigen Patienten lag die Wiederfindung von HGH unterhalb der Nachweisgrenze des RIA's. Hier wurde als gemessener Wert die niedrigste Konzentration (0,3 ng/ml) angegeben.

2.4.6.3 Prolaktin

Für die Prolaktin-Bestimmung wurden Bestandteile des Radio-

Immunoassays "Prolaktin" der Firma Serono verwandt, der mit dem Prinzip der Doppel-Antikörper-Technik arbeitet. Anstelle der im Kit angebotenen Antikörper wurden abweichend als 1. Antikörper "rabbit AFP anti h-PRL 1" vom National Institute of Health, Verdünnung 1:50000, und als 2. Antikörper "anti rabbit gamma globulin (sheep)", Verdünnung 1:50, verwendet. Weiterhin wurden Standards, Serumproben, 1. Antikörper, Tracer und Puffer abweichend von der Arbeitsvorschrift 48 Stunden anstatt 24 Stunden inkubiert und die Inkubationszeit nach Zugabe des 2. Antikörpers von 2 auf 24 Stunden verlängert. Dies diente der Steigerung der Empfindlichkeit des Kits. Im übrigen erfolgte die Bestimmung gemäß Anleitung.

Zur Bestimmung der Inter-Assay-Varianz wurden in 4 Serien unterschiedlich konzentrierte Standards mitgeführt. Hierbei errechneten wir

1.) $\bar{x}$ = 11,4 ng/ml
s = 0,7 ng/ml
VK = 6,1 %

2.) $\bar{x}$ = 17,9 ng/ml
s = 2,3 ng/ml
VK = 13,5 %

3.) $\bar{x}$ = 48,9 ng/ml
s = 3,7 ng/ml
VK = 7,6 %

Die Intra-Assay-Varianz ergab bei n = 12 Bestimmungen eines gepoolten Serums

$\bar{x}$ = 8 ng/ml
s = 0,6 ng/ml
VK = 6,7 %

2.4.6.4 Cortisol

Zur Bestimmung von Cortisol im Plasma verwendeten wir das Test-

besteck Cortisol-RIA (J_{125}) der Firma Biermann, bei dem die Abtrennung des an den Antikörper gebundenen Cortisols vom ungebundenen Cortisol mit einer Kombination aus einem zweiten präzipitierenden Antikörper (Doppelantikörpermethode) und Polyäthylenglykol als Fällungsmittel erfolgt. Der Erfassungsbereich des verwendeten Kits liegt zwischen 27,6 und 1380 mol/l, so daß für die höheren Cortisolwerte bei Patient 4 und 10 eine Verdünnung des Plasmas vorgenommen werden mußte. Zur Qualitätskontrolle wurden in den 3 Bestimmungsserien 3 Kontrollseren mitgeführt (C1,2,3; ohne Sollwert). Die Inter-Assay-Varianz betrug hierbei für

C 1 $\bar{x}$ = 138,53 nmol/l
s = 5,21 nmol/l
VK = 3,76 %

C 2 $\bar{x}$ = 533,56 nmol/l
s = 24,76 nmol/l
VK = 4,64 %

und C 3 $\bar{x}$ = 933,5 nmol/l
s = 46,23 nmol/l
VK = 4,95 %

Zur Präzisionskontrolle wurde eine Bestimmungsserie (n = 10) mit 3 unterschiedlich konzentrierten Proben (P1,2,3) durchgeführt. Hierfür ermittelten wir

P 1 $\bar{x}$ = 125,3 nmol/l
s = 6,6 nmol/l
VK = 5,3 %

P 2 $\bar{x}$ = 629 nmol/l
s = 30,3 nmol/l
VK = 4,8 %,

P 3 $\bar{x}$ = 1112,8 nmol/l
s = 93 nmol/l
VK = 8,4 %.

2.5 Statistisch-methodisches Vorgehen

Das gewonnene Datenmaterial wurde mit verschiedenen Verfahren der beschreibenden und vergleichenden Statistik ausgewertet. Die zu den jeweils 10 verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Meßdaten faßten wir für jede Meßgröße getrennt in Tabellen zusammen. Diese Tabellen befinden sich im Anhang. Als Maßzahlen der zentralen Tendenz wurden jeweils der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) mit der dazugehörigen Standardabweichung (s) sowie der Medianwert ($\tilde{x}$) angegeben.

Für die graphische Darstellung wurde angesichts der kleinen Fallzahl zumeist der gegen "Ausreißer" robustere Medianwert herangezogen. Dies geschah vor allem auch dann, wenn aufgrund großer Streuung der Meßdaten die Berechnung des Variationskoeffizienten nach Pearson

$$VK = \frac{\text{Standardabweichung x 100}}{\text{Mittelwert}}$$

Werte von über 33 % ergab und damit die Datenverteilung durch das Modell der Normalverteilung nicht adäquat beschrieben war (155).

Die Berechnung dieser Maßzahlen (siehe Tabellen) erfolgte für alle Parameter auf der Basis von n = 11, d.h. für die Patienten Nr. 1 - 11. Die Patientin Nr. 13 wurde als einzige weibliche Patientin ebenso wie Patient Nr. 12 (wegen erheblicher subjektiver Nebenwirkungen nach Lisuridgabe) nicht in die Kollektive statistische Auswertung einbezogen.

Zur besseren Darstellung belastungsinduzierter Veränderungen berechneten wir bei einzelnen Parametern den prozentualen Anstieg oder Abfall der Werte zu den Zeitpunkten 3 (initiale Belastungsphase), 4 (Ende der Belastung) und 5 (10 Minuten nach Belastung) bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert y zum Zeitpunkt 2 (Ende der Ruhephase) nach der Formel

$$\Delta\ \% = \frac{y_{(3-5)} - y_{(2)}}{y_{(2)}} \times 100$$ (siehe Tabellen im Anhang)

Zusätzlich wurde zur Beurteilung der Gesamtsekretion für die endokrinen und metabolischen Parameter eine Berechnung der

Flächeninhalte unter den Verlaufskurven vorgenommen (siehe Tabellen im Anhang). Dabei benutzten wir einfachheitshalber eine Schätzformel (siehe unten), da die so ermittelten Flächenberechnungen nur sehr gering von der genaueren, planimetrisch nach Einzeichnen einer Ausgleichskurve durchgeführten Berechnung abwichen. Die Gesamtfläche unter der Kurve ergab sich aus der Summe der 9 Einzelflächen zwischen den Meßzeitpunkten 1 - 10. Die Einzelflächenberechnungen nahmen wir nach der Formel

$$F_i^{(i=1-9)} = \frac{y_i + y_{(i+1)}}{2} \cdot (x_{ti+1} - x_{ti})$$

vor, wobei mit y die jeweiligen Meßwerte zu den Meßzeitpunkten 1 - 10 und mit x_{ti} die vorgegebenen Untersuchungszeitpunkte bezeichnet wurden.

Um die Unterschiede zwischen Placebo und Medikamentenmeßwerte besser hervorzuheben, wurde für jedes Meßwertpaar Placebo/ Lisurid die prozentuale Abweichung Δ % nach der Formel

$$\Delta\ \% = \frac{y\ (\text{Medikament}) - y\ (\text{Placebo})}{y\ (\text{Placebo})} \cdot 100$$

errechnet und graphisch für jede Variable einschließlich Kennzeichnung des Medians dargestellt.

Graphisch wurden die von uns untersuchten Variablen somit in folgender Weise wiedergegeben:

1. Vergleichende Darstellung der Mittel- bzw. Medianwerte unter Placebo und Lisurid als Verlaufskurve (alle Variablen bis auf HGH)
2. Darstellung der prozentualen Abweichungen zwischen Placebo und Medikamentenmeßwert einschließlich Medianwert (alle Variablen bis auf HGH)

Für die Darstellung der Ergebnisse des HGH zogen wir die Wiedergabe der individuellen Meßwerte als Verlaufskurvenschar unter Placebo bzw. Medikament der Medianwertkurve vor.

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz unserer Meßwertdifferenzen verwendeten wir den Wilcoxon-Test für gepaarte Meß-

werte (Wilcoxon-matched-pairs signed-ranks-test). Dieser Rangsummentest für abhängige Paardifferenzen ist verteilungsfrei, das heißt, er setzt keine Normalverteilung der Daten voraus und erfordert, daß die Summe der Paare ohne Nulldifferenzen 6 ist (zur Durchführung siehe 28, 155). Als Signifikanzniveau wählten wir p = 0,05 bei zweiseitiger Fragestellung. Für die Fragestellung des Wirkungsnachweises eines Medikamentes gegenüber Placebo wäre es sicherlich wünschenswert, die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner anzusetzen, etwa mit p = 0,001. Wegen der nur geringen Macht des Testes aufgrund der kleinen Fallzahl erschien diese Forderung aber als unrealistisch.

Die Berechnungen erfolgten im Klinikum Charlottenburg am Rechenterminal der Zentraleinrichtung Datenverarbeitung (ZEDAT) der Freien Universität Berlin. Hierbei wurde das Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) in der Fassung vom 18.6.1979 mit letzter Revision am 3.5.1980 verwendet. Für wenige Berechnungen benutzten wir den Taschenrechner Taxis Instruments TI-57.

3. Ergebnisse

Der Ergebnisbeschreibung der von uns untersuchten Parameter vorangehen soll die Darstellung der in unserer Studie festgestellten Nebenwirkungen.

3.1 Nebenwirkungen

Auf die Gabe von Lisurid zu beziehenden Nebenwirkungen wurden bei 4 Patienten (Patient Nr. 7, 8, 11 u. 12) beobachtet.

In 2 Fällen (Patient Nr. 7 u. 11) klagten die Patienten über leichtere Kopfschmerzen, die des öfteren ca. 1/2 bis 1 Stunde nach Tabletteneinnahme von Lisurid-Verum aufgetreten waren und als noch tolerabel angegeben wurden. Bei Patient Nr. 11 traten während der 4-wöchigen Lisurid-Einnahme zudem wiederholt leichte Kribbelparästhesien beider Hände 1/2 bis 3/4 Stunde nach Tabletteneinnahme auf. Die beiden anderen Patienten (Nr. 8 u. 12)

bemerkten unter Lisuridtherapie eine nach der Tabletteneinnahme einsetzende Übelkeit, wie sie während Placeboeinnahme und während der einschleichenden Lisuridgabe nicht beobachtet wurde. Bei Patient Nr. 12 kam es am Untersuchungstag nach aktueller Lisurideinnahme kurz nach der Ergometrie zu einer ausgeprägten Übelkeit mit nachfolgendem Erbrechen (ca. 20 Min. nach Ergometrie). Aus diesem Grunde erschienen weder die hämodynamischen noch die endokrinen Befunde dieses Patienten sicher verwertbar, so daß wir die entsprechenden Daten in die kollektive Auswertung nicht mit einbezogen.

3.2 Blutdruckverhalten

Das Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowie des arteriellen Mitteldruckes in Ruhe, während und nach ergometrischer Belastung ist in Abbildung 3a, 3b und 3f für den Kontrollversuch und unter Lisuridgabe dargestellt. Zur besseren und statistisch einwandfreieren Veranschaulichung des Effektes von Lisurid wurden bei allen Patienten die prozentualen Blutdruckdifferenzen zum Vorwert gebildet und in Abbildung 3d und 3e dargestellt.

Aus dem Kurvenverlauf wird ersichtlich, daß unter Lisurid der systolische und diastolische Blutdruck sowie der arterielle Mitteldruck im Liegen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung und in der nachfolgenden Erholungsphase gering niedriger lag als unter Placebo. Die 4-wöchige Lisuridgabe führte zu einer Senkung des diastolischen Ruheausgangsblutdruckes um 4,5 % ($p < 0,05$) und des systolischen Ruheausgangsblutdruckes um 3,8 % ($p<0,05$), siehe Abbildung 3d und 3e. Der Belastungsblutdruck lag im Median nach 5-minütiger Belastung diastolisch um 0,1 % ($p<0,05$) und systolisch um 8,5 % (nicht signifikant) niedriger als unter Placebo, nach maximaler Belastung betrug die Senkung für den diastolischen Blutdruck 7,7 % (nicht signifikant) und für den systolischen Blutdruck 5,1 % (nicht signifikant). Der arterielle Mitteldruck lag entsprechend zum Zeitpunkt 1 um 5,8 %, zum Zeitpunkt 3 um 3,7 % und zum Zeitpunkt 4 um 6,3 % niedriger (ohne Abbildung).

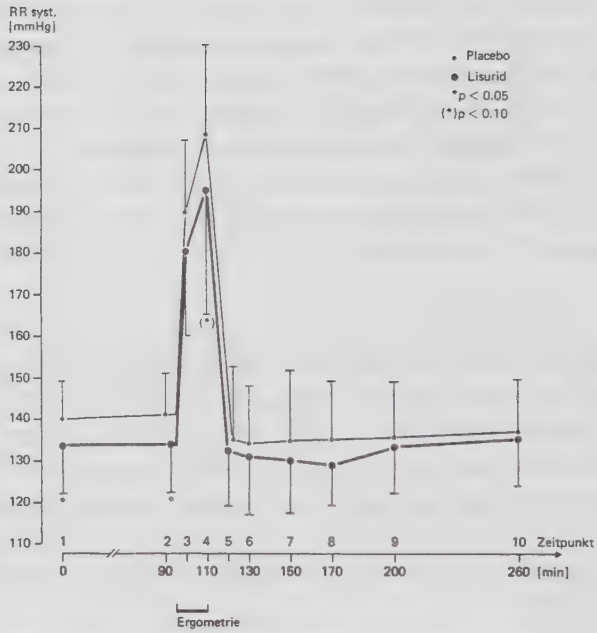


Abb. 3a Systolischer Blutdruck ($\bar{x} \pm s$) im Liegen nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

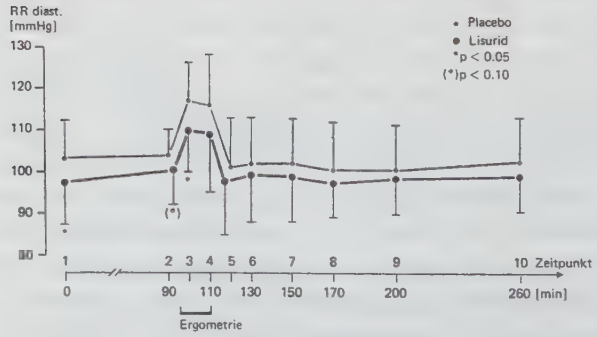


Abb. 3b Diastolischer Blutdruck ($\bar{x} \pm s$) im Liegen nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

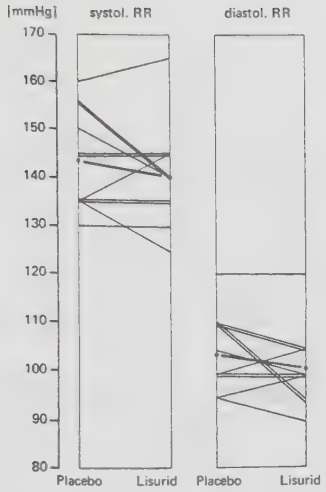


Abb. 3c Systolischer und diastolischer Blutdruck im Stehen nach Placebo und Lisurid für die Patienten Nr. 1–11 einschl. Mittelwert.

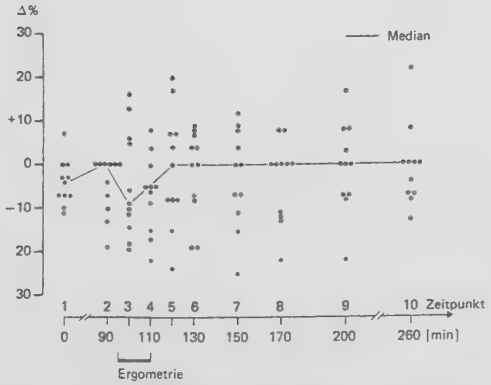


Abb. 3d Prozentuale Abweichung des systolischen Blutdruckes nach Lisurid bezogen auf Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1–10 für die Patienten Nr. 1–11.

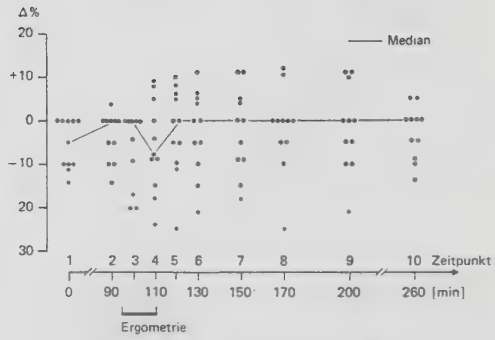


Abb. 3e Prozentuale Abweichung des diastolischen Blutdruckes nach Lisurid bezogen auf Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1—10 für die Patienten Nr. 1—11.

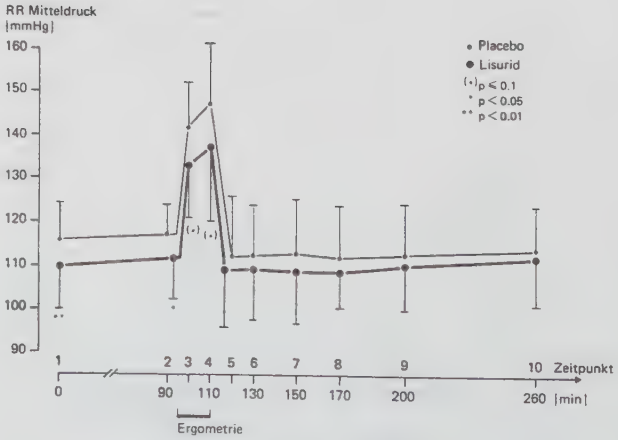


Abb. 3f Arterieller Mitteldruck ($\bar{x} \pm s$) im Liegen nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

Im Unterschied zum Ruheblutdruck im Liegen beobachteten wir nach Lisurid eine nur sehr geringfügige und statistisch nicht signifikante Absenkung des Blutdruckniveaus im Stehen (siehe Abbildung 3c). Insgesamt führte Lisurid nur bei einem Patienten (Patient Nr. 6) zur Normalisierung des Blutdruckverhaltens mit diastolischen RR-Werten von < 95 mm Hg in Ruhe und unter Belastung. Die nicht in die kollektive Auswertung einbezogenen Patienten Nr. 12 und Nr. 13 zeigten durchschnittlich niedrigere Blutdruckwerte unter Lisuridtherapie, und zwar vor allem in Ruheblutdruckverhalten vor und nach Ergometrie, während die Steh-Blutdruckwerte unverändert lagen.

3.3 Herzfrequenz

Die Frage, ob Lisurid einen Einfluß auf den adrenergen Antrieb in Ruhe und unter Belastung hat, kann u.a. an der Herzfrequenz abgeschätzt werden. Die Mittelwertskurve für die Herzfrequenz (siehe Abbildung 4) zeigt zwar unter Lisurid niedrigere Aus-

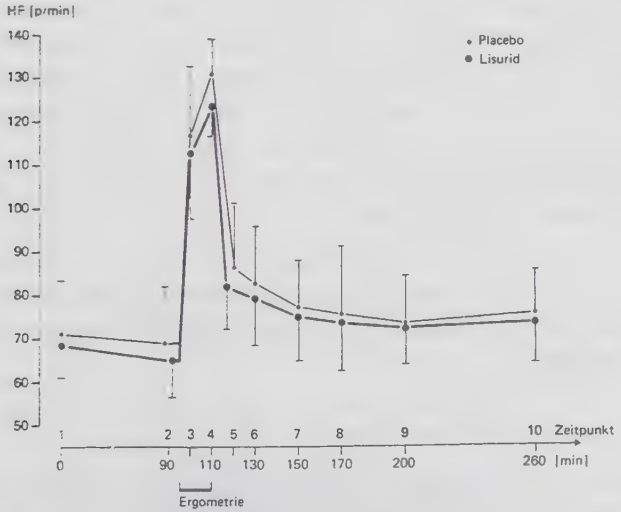


Abb. 4 Herzfrequenz ($\bar{x} \pm s$) im Liegen nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

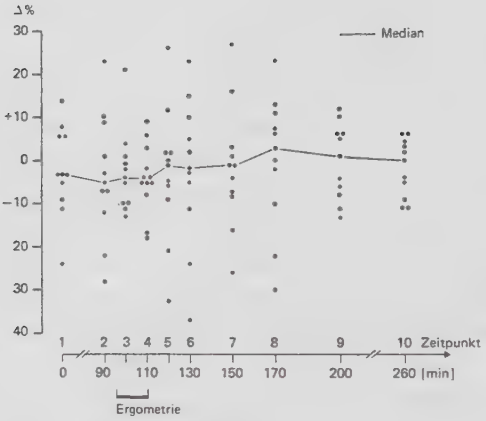


Abb. 4a Prozentuale Abweichung der Herzfrequenz im Liegen nach Lisurid gegenüber Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1–10 für die Patienten Nr. 1–11.

gangswerte und einen geringeren Anstieg bei identischer Belastung gegenüber Placebo, jedoch waren die gemessenen Herzfrequenzwerte zu keinem Zeitpunkt signifikant different zum Kontrolltest. Vor der Ergometerbelastung betrug die Absenkung im Median gegenüber Placebo 2,9 bzw. 4,9 %, unter Ergometerbelastung nach 5 Minuten 4,3 % und nach 15 Minuten 4,5 %. In der Erholungsphase fanden sich im Median teilweise gering höhere Werte (siehe Abbildung 4a).

Auch im Stehen war die Herzfrequenz unter Lisurid gegenüber dem Kontrollversuch nur geringfügig abgesenkt, und zwar auf 78/Min unter Lisurid gegenüber 81/Min nach Placebo (siehe Tab. 2a u. 2b im Anhang).

3.4 Druckfrequenzprodukt

Das rechnerisch ermittelte Druck-Frequenz-Produkt kann als ein indirektes Maß des coronaren O_2-Bedarfes angesehen werden (76, 88) und gibt somit Auskunft über die Herzarbeit. Unter Lisurid lag es im Mittel vor, während und nach Ergometerbelastung gering

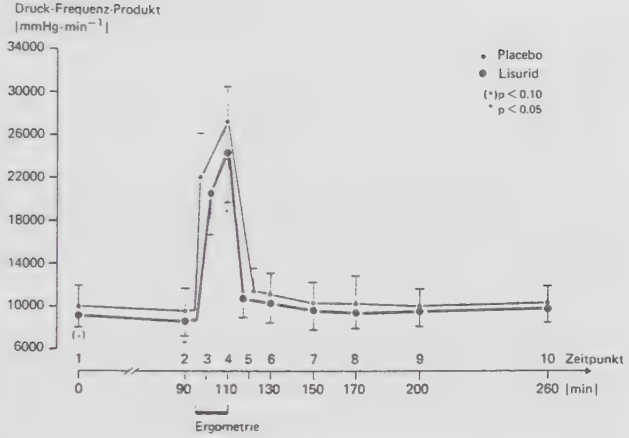


Abb. 5 Druck-Frequenz-Produkt ($\bar{x} \pm s$) im Liegen nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

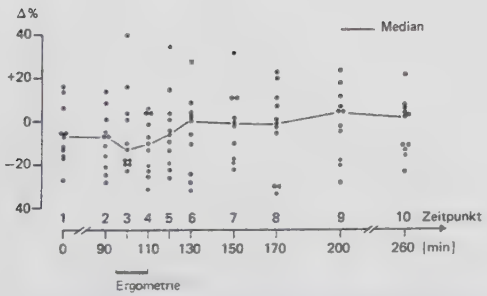


Abb. 5a Prozentuale Abweichung des Druck-Frequenz-Produktes im Liegen nach Lisurid gegenüber Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1—10 für die Patienten Nr. 1—11.

unter den Placebowerten. Die Differenzen waren zum Zeitpunkt 2 am Ende der Ruhephase und zum Belastungsende statistisch signifikant ($p < 0,05$, siehe Abb. 5) und betrugen hierbei -7 % bzw. -10 % im Median (siehe Abb. 5a). Diese Veränderungen dürften überwiegend durch die Blutdruck- und weniger durch die Herzfrequenzabsenkung bedingt sein.

3.5 Stoffwechsel

Nach Darlegung der hämodynamischen Ergebnisse sollen jetzt die Effekte der Lisuridgabe auf die Stoffwechselparameter Glucose, Laktat, freies Glycerin und freie Fettsäuren vorgestellt werden.

3.5.1 Glucose

Das Verhalten des Blutzuckerspiegels am Untersuchungstag der Placebo- und Lisuridphase ist in Abb. 6 und 6a wiedergegeben. In der Ruhephase vor der Ergometrie kam es in beiden Testreihen zu einem geringen Abfall der Glucosespiegel. Die Ergometrie führte tendenziell zu einer weiteren Blutzuckersenkung, die nach Placebo bereits in der frühen Belastungsphase (Zeitpunkt 3), nach Lisurid hingegen erst am Belastungsende (Zeitpunkt 4) auftrat und hier auch ausgeprägter war. Schon am Ende der Ergometrie stieg der Blutzuckerspiegel unter Placebo wieder an, nach Lisurid war dies erst 10 Minuten nach Ergometrie (Zeitpunkt 5) der Fall. Im weiteren Beobachtungszeitraum gab es nur geringe Schwankungen. Im Vergleich zwischen Lisurid und Placebo konnten wir nach 4-wöchiger Lisuridgabe weder einen statistisch signifikanten Unterschied im Einfluß auf den basalen Blutzuckerspiegel noch auf das Blutdruckverhalten während und nach Ergometrie feststellen. Bemerkenswert ist immerhin, daß unter Lisurid 8 von 11 Patienten geringfügig höhere Blutzuckerausgangsspiegel (Median + 5 %) aufwiesen (siehe Abb. 6a). Diese Tendenz hielt auch 90 Minuten (Zeitpunkt 2) nach Medikamenteneinnahme am Untersuchungstag an (Median + 4 %; $p=0,093$) und war in der initialen Belastungsphase am deutlichsten (Median + 7,9 %, n.s.) ausgeprägt. Sie bestand auch zu den meisten späteren Zeitpunkten fort. Lediglich zum Belastungsende und 20 Minuten nach Ergometrie lagen die Glucosewerte im Median nach Lisurid sehr gering unter

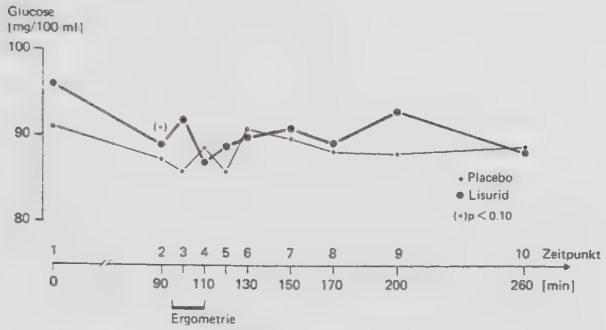


Abb. 6 Glucose (Medianwerte) nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

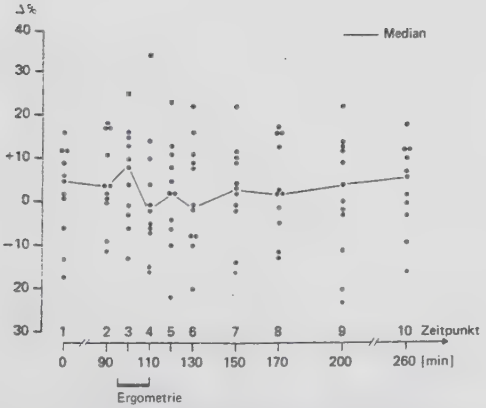


Abb. 6a Prozentuale Abweichung der Plasmaglucose nach Lisurid gegenüber Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1–10 für die Patienten Nr. 1–11.

den Placebowerten.

Bezogen auf den jeweiligen Beobachtungszeitraum am Untersuchungstag ergaben die Berechnungen der Gesamtfläche unter den individuellen Verlaufskurven (siehe Tab. 4a und 4b im Anhang) für 7 Patienten höhere Werte während Lisurideinnahme und für 4 Patienten niedrigere Blutzuckerkonzentrationen. Patient Nr. 12 wies im Placeboversuch grenzwertig erhöhte Blutzuckerwerte auf, die nach Lisurid vor und während der Ergometrie geringfügig niedriger lagen. Nach Ende der Ergometrie erbrach dieser Patient (siehe auch Abschnitt Nebenwirkungen) im Lisuridversuch und zeigte dann deutlich erhöhte Zuckerwerte bei parallelem Anstieg des Cortisols. Bei Patient Nr. 13 waren die Glucosespiegel nach Lisurid gegenüber Placebo gering erniedrigt.

3.5.2 Laktat

Für das Laktat als Metaboliten der anaeroben Glykolyse fanden wir an beiden Untersuchungstagen recht ähnliche Basalwerte zum Zeitpunkt 1 und nach 90-minütiger Ruhephase (siehe Abb. 7). Eine statistisch signifikante Differenz der Laktatwerte nach Lisurid gegenüber Placebo bestand nicht. Die körperliche Belastung am Fußkurbelergometer führte dann bei allen Patienten zu einem typischen, interindividuell allerdings erheblich variierendem Laktatanstieg mit Maximalwerten am Belastungsende. Nachfolgend kam es an beiden Untersuchungstagen zu einer biphasischen Abnahme der Laktatwerte bis auf die Ausgangswerte, die 90 bis 150 Minuten nach Ergometrie erreicht wurden. Der erste schnelle Abfall dauerte bis etwa 40 Minuten, der langsame Abfall bis zu weiteren 110 Minuten nach Belastung.

Im Vergleich zu Placebo fanden wir unter Lisurid tendenziell höhere Laktatspiegel, vor allem während der Ergometrie und in der späten Erholungsphase (siehe Abb. 7a). Im Median betrug die Differenz zum Zeitpunkt 4 am Belastungsende + 7%, zum Zeitpunkt 9 maximal + 17%. Zu keinem Zeitpunkt waren die Differenzen allerdings statistisch signifikant gegenüber Placebo.

Ein ähnliches Bild ergab sich auch beim Vergleich der Flächenintegrale unter den Verlaufskurven (siehe Tab. 5a und 5b im An-

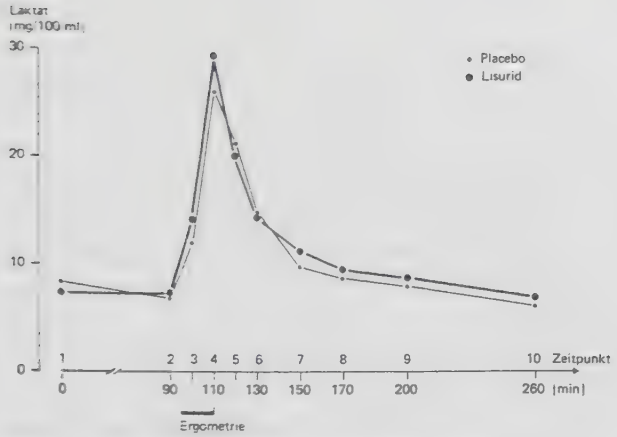


Abb. 7 Laktat (Medianwerte) nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

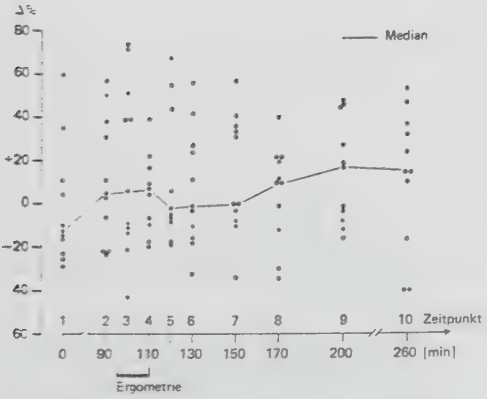


Abb. 7a Prozentuale Abweichung des Laktat nach Lisurid gegenüber Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1—10 für die Patienten Nr. 1—11.

hang). Nach Lisurid hatten hiernach 7 Patienten eine höhere und nur 4 Patienten eine geringere Laktatproduktion, ohne daß die Medianwerte sich signifikant voneinander unterschieden. Bei Patient Nr. 12 beobachteten wir nach Lisurid eine nahezu identische Laktatproduktion wie nach Placebo, bei Patient Nr. 13 war sie gering erniedrigt, wobei diese Patientin eine auffällige Senkung der Herzfrequenz nach Lisurid zeigte. Diesbezüglich ist erwähnenswert, daß sich im Vergleich der Verlaufskurven von Laktat und Herzfrequenz ein ähnliches Kurvenprofil ergibt. Diejenigen Patienten unseres Kollektives, die zur Erzielung der Sollherzfrequenz von 130/Min. eine höhere ergometrische Leistung erbringen mußten, hatten im Durchschnitt deutlich höhere Laktatanstiege. In diesem Zusammenhang muß jedoch betont werden, daß bei einer auf das Körpergewicht bezogenen Wattzahl ohne Berücksichtigung der dabei auftretenden Herzfrequenz gut trainierte weniger Laktat bilden als schlecht trainierte Probanden. Dieser gut gesicherte Sachverhalt wird in unserem Kollektiv besonders eindrucksvoll durch einen gut trainierten Jogger (Patient Nr. 4) belegt, der trotz Steigerung der Wattzahl auf 190 nur einen Laktatspiegel von 1,9 mg/100 ml entwickelte und hierbei die Herzfrequenz von 130 nicht erreichte.

3.5.3 Freies Glycerin (FG)

Die Auswertung dieses Parameters basiert auf einer Fallzahl von n = 10, da sich bei Patient Nr. 2 wegen eines stark lipämischen Serums an beiden Untersuchungstagen keine verwertbaren Meßwerte für das FG infolge der bei ihm vorliegenden Fettstoffwechselstörung vom Typ IV/V nach Fredrickson gewinnen ließen. Wegen der erheblichen interindividuellen Variabilität und des damit verbundenen hohen Variationskoeffizienten wurden wiederum die Medianwerte zur Ergebnisdarstellung herangezogen.

Die Ausgangswerte des FG waren an beiden Versuchstagen zu den Zeitpunkten 1 und 2 nur wenig different (siehe Abb. 8 und 8b). Im Rahmen der Ergometrie kam es in beiden Fällen zu einem physiologischerweise erwarteten Anstieg des FG. Die Maximalwerte wurden 10 Minuten nach Belastungsende erreicht. Im weiteren fanden wir dann einen allmählichen Abfall der Glycerinspiegel

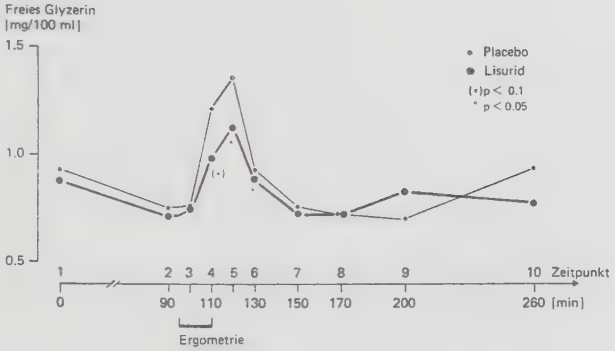


Abb. 8 Freies Glyzerin (Medianwerte) nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

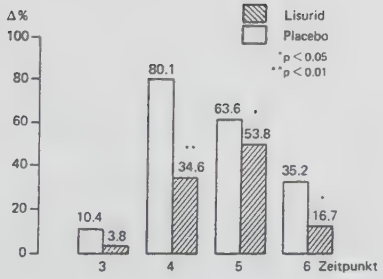


Abb. 8a Relativer Anstieg des freien Glyzerins (Medianwerte) bezogen auf den Ausgangswert vor Ergometrie, nach 5-minütiger (3) und 15-minütiger (4) Belastung sowie 10 Min. (5) u. 20 Min. (6) nach Belastungsende.

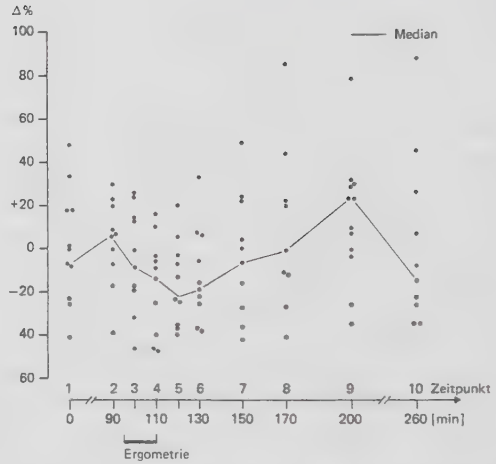


Abb. 8b Prozentuale Abweichung des freien Glyzerins nach Lisurid gegenüber Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1—10 für die Patienten Nr. 1 und 3—11.

bis 60 Minuten nach Ergometrie, gefolgt von einem geringen Wiederanstieg bis zum Versuchsende.

Im Vergleich zwischen Lisurid und Placebo konnte kein Effekt auf die basale Bildung des FG festgestellt werden. Hingegen kam es nach Lisurid unter Belastung zu einer deutlich verminderten Glycerinfreisetzung (siehe Abb. 8 und 8b). In der frühen Belastungsphase (Zeitpunkt 3) betrug die Differenz -8,8 % im Median gegenüber Placebo, am Belastungsende (Zeitpunkt 4) -13,3 %, 10 Minuten nach Ergometrie (Zeitpunkt 5) -23,2 % und 20 Minuten nach Ende der Ergometrie (Zeitpunkt 6) -19,1 %. Zum Zeitpunkt 3 war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant und zum Zeitpunkt 4 wurde das statistische Signifikanzniveau nur knapp verfehlt ($p = 0{,}053$), während die Differenzen zum Zeitpunkt 5 und 6 mit $p = 0{,}028$ bzw. $0{,}032$ auch statistisch signifikant waren. Die deutliche Senkung der Glycerinfreisetzung während und kurz nach Belastung geht auch aus der Betrachtung des relativen Glycerinanstieges zu den Zeitpunkten 3 - 6 bezogen auf den

jeweiligen Glycerinmeßwert zum Zeitpunkt 2 vor der Ergometrie hervor (siehe Abb. 8a u. Tab. 6a u. 6b im Anhang). Hier zeigte sich vor allem zum Zeitpunkt 4 eine ausgeprägte Verminderung nach Lisurid gegenüber Placebo. Während das FG nach Placebo um 80,1 % bezogen auf den Ruhewert anstieg, betrug nach Lisurid der Anstieg der Glycerinspiegel zum entsprechenden Zeitpunkt nur 34,6 % im Median. Zu den Zeitpunkten 4 - 6 waren die Unterschiede statistisch signifikant.

Auffälligerweise kam es unter Lisurid im weiteren Verlauf bei 8 von 11 Patienten zum Zeitpunkt 9 zu einem Anstieg des FG über die Placebowerte, der allerdings statistisch nicht signifikant war. Auf mögliche Zusammenhänge dieses Befundes mit der Blutzucker-, Insulin- und HGH-Konzentration wird später eingegangen. Erwähnt sei, daß der Anstieg des FG besonders ausgeprägt für die Patienten mit HGH-Anstieg (Nr. 4, 6, 8 und 9) unter Lisurid war (siehe Ergebnisse HGH).

Den vor allem auf eine Reduktion des belastungsinduzierten Anstiegs des freien Glycerins gerichteten Lisurideffekt bestätigten auch die Flächenberechnungen (siehe Anhang, Tab. 6 b). Hier ermittelten wir deutlich reduzierte Flächen unter der Kurve, und zwar im Zeitraum zwischen Ergometrieende und der frühen Erholungsphase bis zu 30 Minuten bei 9 von 10 Patienten ($p < 0,05$, ohne Abb.), während sich bei der Summe der Teilflächen für die gesamte Versuchsdauer kein statistisch signifikanter Unterschied ergab. Auch bei Patient Nr. 12 und 13 fanden wir unter Lisurid ein entsprechendes Verhalten des FG.

3.5.4 Freie Fettsäuren (FFS)

Bei niedrigeren Ausgangswerten nach Lisurid (493 µVal/l gegenüber 578 µVal/l nach Placebo) unterschieden sich die FFS-Spiegel im Median am Ende der Ruhephase an beiden Untersuchungstagen kaum voneinander (siehe Abb. 9). Während der Ergometrie fanden wir jeweils einen Abfall der FFS unter das Ausgangsniveau, wobei wir dieses Verhalten nach Placebo lediglich in den Mittelwerten (siehe Tab. 7a u. 7b im Anhang), nicht hingegen in den dargestellten Medianwerten (siehe Abb. 9) sahen. Diese Dis-

krepanz hängt mit der großen interindividuellen Variabilität dieses Parameters und der nur geringen Fallzahl zusammen.

Unter Lisurid folgte dem während der Ergometrie ausgeprägteren Abfall der FFS ein steiler Wiederanstieg mit einem Maximum bereits 10 Minuten nach Belastungsende, nach Placebo hingegen wurden die höchsten Werte erst 20 Minuten nach Ergometrie erreicht. Dann kehrten in beiden Versuchsreihen die FFS bis zur 170. Minute annäherend auf das Ausgangsniveau zurück, um am Versuchsende im Verum- und Placeboversuch erneut deutlich darüber zu liegen.

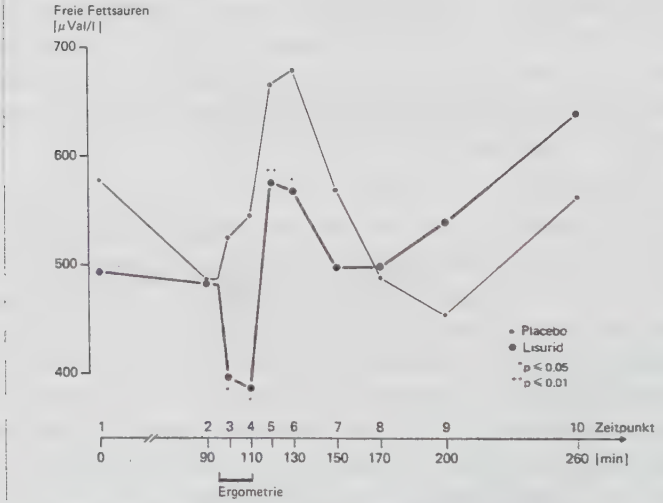


Abb. 9 Freie Fettsäuren (Medianwerte) nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

Im Vergleich zwischen Lisurid und Placebo (siehe auch Abb. 9a) unterschieden sich die Ruhewerte zum Zeitpunkt 1 und 2 trotz Absenkung von im Median -21 % bzw. -25 % nach Lisurid nicht statistisch signifikant voneinander. Hingegen führte die Lisuridgabe zu einer statistisch signifikanten Verminderung der FFS-

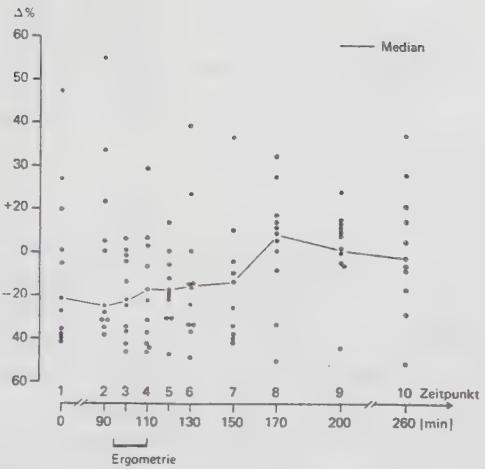


Abb. 9a Prozentuale Abweichung der freien Fettsäuren nach Lisurid gegenüber Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1–10 für die Patienten Nr. 1–11.

Spiegel während und bis 20 Minuten nach Ergometrie ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$), die zwischen -22 % und -15 % schwankte. Die relative Absenkung der FFS bezogen auf die jeweiligen Ausgangswerte zum Zeitpunkt 2 fiel nach Lisurid zum Zeitpunkt 4 mit -11,3 % gegenüber -5,5 % nach Placebo ebenfalls statistisch signifikant aus (siehe Δ % 4/2, Tab. 7a u. 7b im Anhang). Auch die Flächenberechnungen unter den Verlaufskurven ergaben zwischen den Zeitpunkten 4 - 8 für die Einzelflächen 4, 6 und 7 statistisch signifikant erniedrigte FFS-Werte ($p < 0,05$) als Hinweis auf eine verminderte Bildung bzw. einen gesteigerten Verbrauch nach Lisurid. Bezogen auf die Gesamtfläche waren die Werte bei 7 von 11 Patienten erniedrigt, ohne daß hierfür eine statistische Signifikanz bestand (siehe Tab. 7c im Anhang). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die FFS nach Lisurid - entgegengesetzt zur Belastungsphase - zum Versuchsende deutlich über den nach Placebo beobachteten Werten lagen, und zwar um + 9 % im Median zum Zeitpunkt 8 und um + 2 % zum Zeitpunkt 9 (nicht signifikant). Ein ähnliches Verhalten war auch beim freien Glycerin

feststellbar und ist später zu diskutieren. Patient Nr. 12 wies bis zum Zeitpunkt des Erbrechens nahezu unveränderte FFS-Spiegel nach Lisurid auf, nach dem Erbrechen kam es dann zu einem deutlichen Anstieg der FFS über die entsprechenden Werte unter Placebo. Bei Patient Nr. 13 waren die FFS bezüglich der Gesamtflächenwerte um 18,5 % niedriger (siehe Tab. 7c im Anhang).

3.6 Hormonelle Sekretion

3.6.1 Insulin

Im Kontrollversuch nach Placebo war zunächst auffällig, daß ein Patient (Nr. 12) grenzwertig hohe basale Insulinwerte aufwies, während das Kollektiv im übrigen normale Insulinbasalwerte zeigte. Die Abbildung 10 zeigt den Konzentrationsverlauf des Insulins nach Placebo und Lisurid in Ruhe, während und nach ergometrischer Belastung. Wegen der erheblichen Variabilität des Parameters zogen wir die Darstellung der Medianwerte den Mittelwerten vor, obwohl die festgestellten statistisch signifikanten Differenzen zwischen Lisurid und Placebo hier teilweise schlechter zum Ausdruck kommen. Die Unterschiede zwischen Placebo und Lisurid gehen aus Abbildung 10a deutlicher hervor.

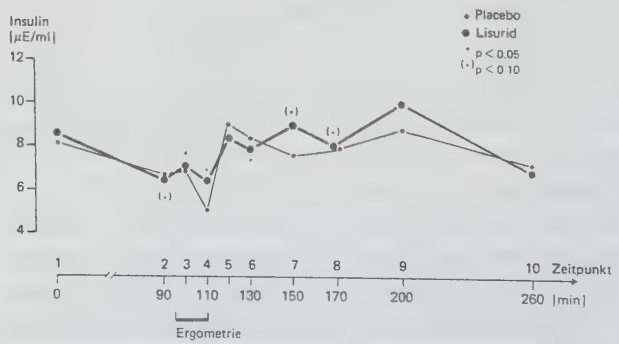


Abb. 10 Seruminsulin (Medianwerte) nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

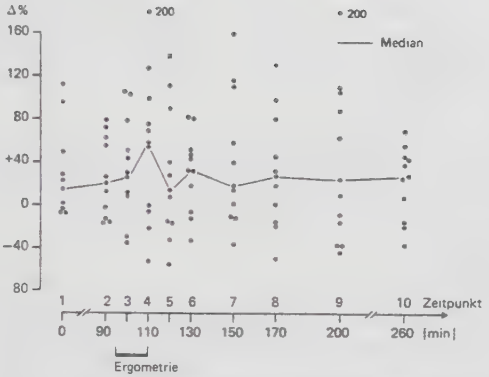


Abb. 10a Prozentuale Abweichung des Insulins nach Lisurid gegenüber Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1—10 für die Patienten Nr. 1—11.

Aus Abbildung 10 wird ersichtlich, daß die Insulinkonzentration in beiden Versuchsreihen zunächst in der Ruhephase gering abfiel, während der Ergometrie annähernd konstant blieb und zum Belastungsende dann weiter absank. In beiden Testreihen zeigte sich nach der Ergometrie in der frühen Erholung dann ein über dem Basalwert unmittelbar vor Belastung hinausgehender Anstieg des Insulins, dem ein allmähliches Absinken zum Versuchsende folgte.

Der Vergleich zwischen Medikament und Placebo (siehe Abbildung 10 und 10a) zeigt, daß schon die basale Insulininkretion nach Lisurid durchschnittlich gering, allerdings statistisch nicht signifikant erhöht war. Während der Belastung lag die Insulinausschüttung nach Lisurid zum Zeitpunkt 3 und 4 und 20 Minuten nach Ergometrieende statistisch signifikant über den Placebowerten ($p < 0,05$). Die prozentuale Abweichung nach Lisurid gegenüber Placebo schwankte zwischen + 24 % und 58 % im Median. Aufgrund der Flächenberechnungen wiesen für den gesamten Beob-

achtungszeitraum unter Lisurid am Versuchstag 8 Patienten höhere und 3 Patienten gering niedrigere Insulinwerte auf (siehe Tab. 8a u. 8b im Anhang). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0.11). Immerhin traten bei 2 Patienten (Nr. 1 und 2) während der Lisuridtherapie teilweise oberhalb des Normbereiches (Werte > 20 µE/ml) liegende Insulinspiegel auf.

Als auffälliger Befund bestand unter Lisurid invers zu der höheren Insulinkonzentration am Ende der Ergometerbelastung eine niedrigere Blutzuckerkonzentration als im Kontrollversuch.

3.6.2 Prolaktin

Die Ausgangsprolaktinwerte unseres Patientenkollektives lagen am Untersuchungstag nach Placebo im Median bei 7,9 ng/ml (4,9-14,7 ng/ml).Somit war bei keinem Patienten eine Hyperprolaktinämie nachweisbar. Zusätzlich wurde bei diesem Parameter 8 Tage nach Lisurideinnahme vor der Dosissteigerung auf 3x0,15 mg eine weitere Prolaktinbestimmung bei insgesamt 11 Patienten vorgenommen. Dies diente der Kontrolle der Patienten-Compliance. Hier zeigte sich bereits eine Senkung des Prolaktins um ca. 50 % auf 3,8 ng/ml im Median (p 0,05). Nach 4-wöchiger Lisuridgabe trat eine noch weitergehende Suppression der basalen Prolaktinsekretion um 55,6 % im Median (p = 0,006) auf 3,5 ng/ml schon vor der frühmorgendlichen Lisurideinnahme am Untersuchungstag auf. Nach Medikamenteneinnahme kam es zu einer eindrucksvollen Prolaktinsuppression, insbesondere blieb der im Placeboversuch unter adrenergem, belastungsinduzierten Antrieb beobachtete Anstieg der Serumprolaktinkonzentration nach Lisurid aus. Aus der Abbildung 11 wird ersichtlich, daß während und nach Ergometrie (von der 90. bis zur 260. Minute) die Prolaktinkonzentration unter Lisurid nahezu eine Konzentrationsstarre aufweist. Hingegen kam es im Kontrolltest zu einem belastungsabhängigen Anstieg des Prolaktins von basal 4,5 auf maximal 8,4 ng/ml im Median (Zeitpunkt 5), dem ein langsamer Abfall bis zum Versuchsende folgte. Auch Patient Nr. 12 und 13 zeigten die gleiche anhaltende Senkung des Prolaktinspiegels nach Lisurid mit Ausbleiben des unter Placebo beobachteten belastungsinduzierten

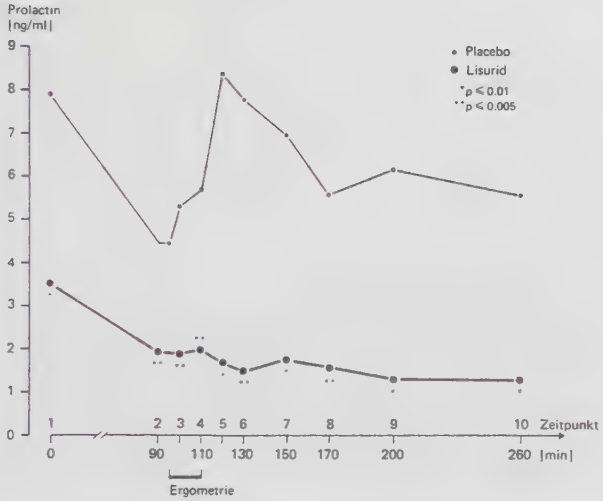


Abb. 17: Serumprolactin (Medianwerte) nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

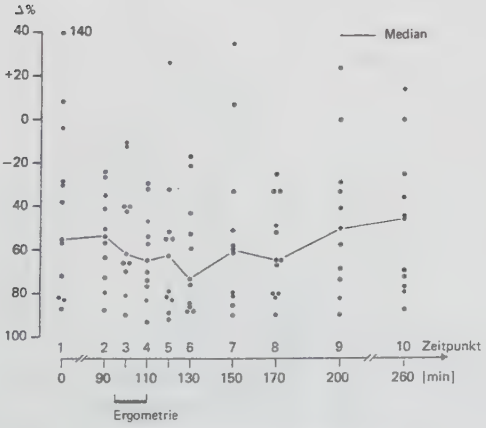


Abb. 18a Prozentuale Abweichung des Serumprolactins nach Lisurid gegenüber Placebo zu den Zeitpunkten 1—10 für die Patienten Nr. 1—11.

Anstieges. Bei 5 Patienten unterschritten die Werte die Empfindlichkeitsgrenze des Testsets.

Die Abbildung 11a und die Ergebnisse der Flächenberechnungen unter den Verlaufskurven (siehe Tab. 9a u. 9b im Anhang) belegen die zu jedem Beobachtungszeitpunkt statistisch signifikante Prolaktinsuppression unter Lisurid. Die Absenkung gegenüber Placebo betrug durchschnittlich 45 - 74 %. Die Gesamtflächenwerte waren im Median von 1656 cm^2 auf 615 cm^2 abgesenkt, entsprechend einer Verringerung um 37,1 % im Median.

3.6.3 Wachstumshormon (HGH)

Für diesen Parameter wurde nach Abschluß der Studie zusätzlich ein Akutversuch durchgeführt (siehe Abschnitt 3.6.3.2). Zunächst sollen aber die Ergebnisse des Langzeitversuches nach 4-wöchiger Medikamenteneinnahme dargestellt werden.

3.6.3.1 Langzeitversuch

Unter Medikamentengabe traten bei diesem Parameter in unserem Kollektiv zwei verschiedene Reaktionstypen auf (s.u.). Aus diesem Grunde erschien eine Medianwertdarstellung nicht sinnvoll, so daß wir unsere Ergebnisse graphisch als Verlaufskurvenschar einschließlich Medianwert getrennt für Placebo und Medikamentengabe wählten (siehe Abb. 12a u. 12b).

Im Placeboversuch war bei insgesamt 3 unserer Patienten (Nr. 4, 8 und 13) nach Legen der Braunüle ein deutlich erhöhter HGH-Wert auffällig, wie dies als Nadelstichreaktionen und auch nach verschiedenen anderen psychischen und physischen Streßsituationen bekannt ist (siehe Diskussion, Abschnitt 4.5.3). Am Ende der Ruhephase war das HGH bei 2 dieser Patienten wieder deutlich abgefallen, während bei der Patientin Nr. 13 ein anhaltend hoher Wert auffiel. Dies ist möglicherweise auf eine erneute Venenpunktion ca. 10 Minuten vor Beginn der Ergometrie zurückzuführen. Die körperliche Belastung führte bei 7 von 11 Patienten im Kontrollversuch zu einem unterschiedlich ausgeprägten, insgesamt schwachen HGH-Anstieg (nicht signifikant), dessen Maximum teilweise erst deutlich nach Belastungsende erreicht wurde.

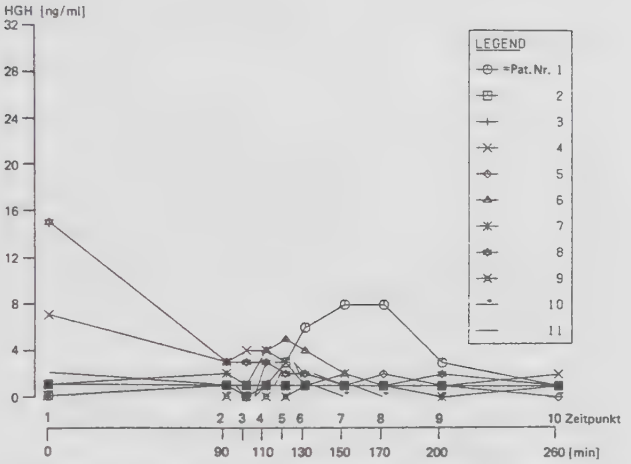


Abb. 12a: Wachstumshormon (HGH) nach Placebo vor, während und nach ergometrischer Belastung. Darstellung der Werte der Patienten als Verlaufskurvenschar.

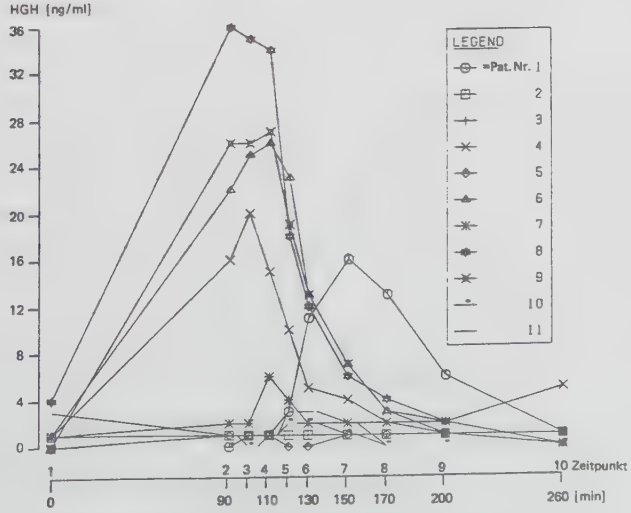


Abb. 12b: Wachstumshormon (HGH) nach Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung. Darstellung der Werte der Patienten—Nr. 1-11 als Verlaufskurvenschar.

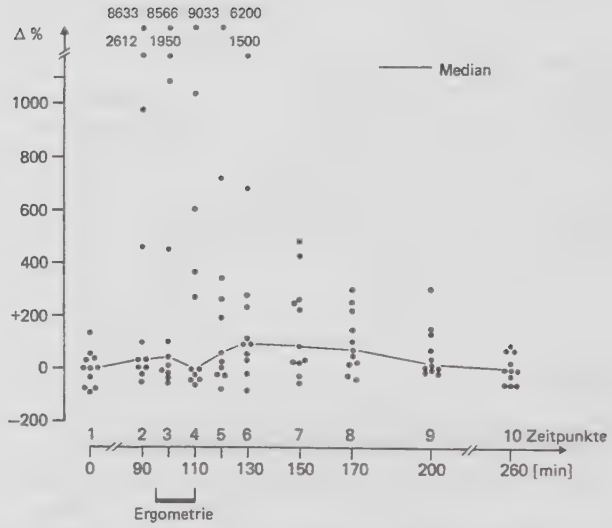


Abb. 12c: Prozentuale Abweichung des Wachstumshormones (HGH) nach Lisurid gegenüber Placebo (Placebowert = 100%) zu den Zeitpunkten 1-10 für die Patienten Nr. 1-11.

Ein wesentlich anderes Verhalten fanden wir bei 4 unserer Patienten nach Lisuridbehandlung (siehe Abb. 12b u. 12c). 4 Patienten (Nr. 4, 6, 8 u. 9) hatten bei zunächst ähnlichen Ausgangswerten nach der morgendlichen Einnahme von Lisurid bereits unmittelbar vor der Ergometrie einen ausgeprägten HGH-Anstieg. Im Vergleich zum Kontrollwert lagen die HGH-Konzentrationen bis 90-fach höher. Unter der Ergometrie blieb die HGH-Konzentration bei diesen Patienten hoch, bzw. stieg noch geringfügig weiter an. Nach der Ergometrie kam es bei diesem Teilkollektiv zu einem raschen Abfall, wobei die Ausgangswerte etwa zwischen der 170. und 200. Minute erreicht wurden. Erwähnt sei, daß 2 dieser 4 Patienten (Nr. 4 und 8) die in der Kontrollperiode erwähnte, als Nadelstichreaktion aufgefaßte HGH-Erhöhung zum Zeitpunkt 1 gezeigt hatten. Auch der Patient Nr. 1, der unter und nach Ergometrie einen verzögerten Anstieg des HGH in der Placeboperiode aufwies, zeigte unter Lisurid einen allerdings erst nach Ergometrie deutlich höheren, überschießenden HGH-Anstieg. Von den

übrigen 6 Patienten wiesen 4 Patienten nach Lisuridgabe durchschnittlich höhere und 2 Patienten niedrigere HGH-Werte auf. Patient Nr. 12 hatte höhere, Patient Nr. 13 niedrigere Werte unter Lisuridtherapie.

Die Gesamtflächenberechnung ergab im Median unter Lisurid statistisch signifikant erhöhte HGH-Konzentrationen ($p = 0{,}016$), die bei 8 von 11 Patienten bestanden (siehe Abb. 12d).

Auf die Berechnung korrelationsstatistischer Beziehungen zwischen der Höhe des Wachstumshormons und der Bildung von freien Fettsäuren bzw. auch anderen hormonalen und hämodynamischen Para-

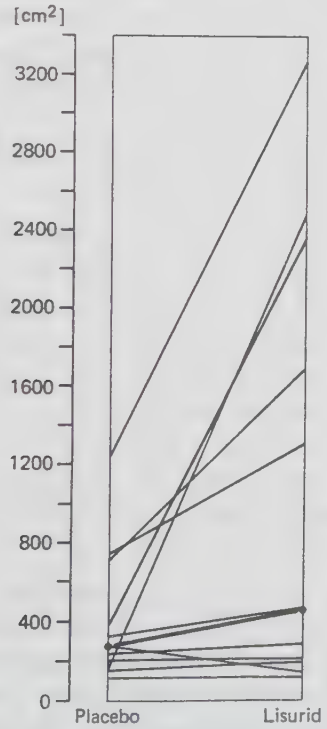


Abb. 12d: Flächenberechnung des Wachstumshormones (HGH) unter den Verlaufskurven (cm^2; $1cm^2 \triangleq 1$ ng/ml · min) nach Placebo und Lisurid (Meßwertpaare)

metern wurde aufgrund der kleinen Fallzahl verzichtet. Auch ein teststatistischer Vergleich des erwähnten Teilkollektives mit hohen HGH-Werten gegenüber dem Restkollektiv erschien deshalb nicht sinnvoll. Erwähnt sei allerdings, daß die Patienten mit HGH-Response unter Lisurid in der späten Erholungsphase zwischen der 60. und 120. Minute zumindestens an zwei von drei Zeitpunkten parallel zur HGH-Erhöhung erhöhte Konzentrationen der freien Fettsäuren aufwiesen. Diese bestanden bei 2 Patienten (Nr. 10 und 11) auch noch nach 150 Minuten fort.

3.6.3.2 Akutversuch

Das auffällige HGH-Verhalten eines Teilkollektives unserer Patienten nach der morgendlichen Gabe von Lisurid führte zu der Fragestellung, ob es sich hierbei um einen medikamentenunabhängigen, paradoxen oder um einen Lisurideffekt handelte. Es wurde deshalb bei diesen 4 Patienten 4 Wochen nach Abschluß des Langzeitversuchtes eine weitere Untersuchung an 2 verschiedenen Untersuchungsterminen mit der Frage durchgeführt, wie Lisurid bei Akutgabe auf das Wachstumshormon einwirkt.

Die Patienten erhielten um 6.30 Uhr am Untersuchungstag morgens entweder 1 1/2 Tabletten Placebo oder die im Langzeitversuch gegebene Testdosis von 1 1/2 Tabletten (= 0,15 mg) Lisurid in doppeltblinder Versuchsanordnung. Der Zeitabstand zwischen beiden Untersuchungen betrug eine Woche. Die Blutentnahmen zur HGH-Bestimmung erfolgten abweichend vom Langzeitversuch zum Zeitpunkt 0 sowie 30, 60, 75, 90 und 120 Minuten nach Tabletteneinnahme, um Zeitpunkt und Ausmaß der HGH-Inkretion genauer erfassen zu können. Eine Ergometrie wurde nicht durchgeführt, da es sich offensichtlich um einen belastungsunabhängigen Effekt handelte.

Aus dem Konzentrationsverlauf des HGH (siehe Abb. 12e und 12f) wird ersichtlich, daß bei 3 der 4 Patienten der HGH-Peak auch im Akutversuch gegenüber Placebo reproduzierbar war. Die Sekretionssteigerung setzte hier frühestens nach etwa 60 Minuten ein. Die Maximalwerte wurden zwischen der 60. und 120. Minute erreicht und betrugen etwa das 5- bis 10-fache der Basalwerte. Sie lagen somit deutlich unter dem HGH-Anstieg zu den entsprechenden

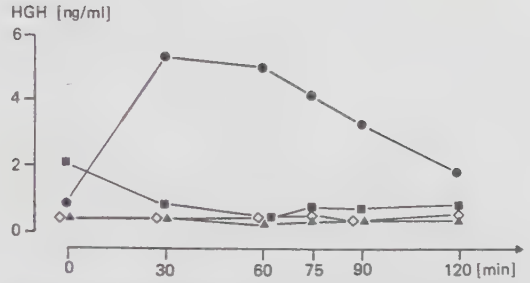


Abb. 12e: Wachstumshormon (HGH) nach Gabe von Placebo im Akutversuch

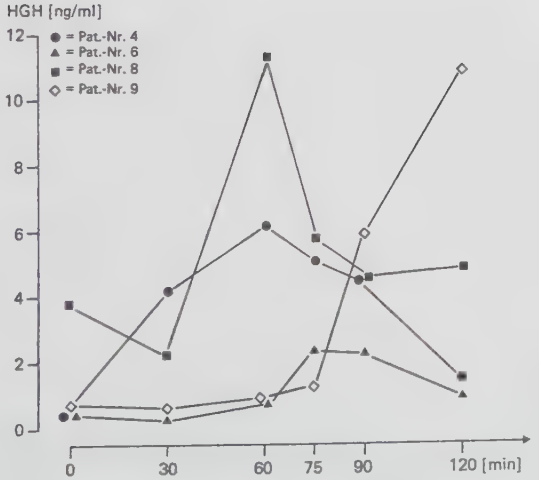


Abb. 12f: Wachstumshormon (HGH) nach Gabe von 0.15 mg Lisurid im Akutversuch

Zeitpunkten bei der Langzeitbehandlung. Anders als unter Langzeitgabe war auch die Dauer der Sekretionssteigerung mit Ausnahme von Patient Nr. 9 auf etwa 2 Stunden beschränkt. Bei Patient Nr. 4 war im Akutversuch ein mit dem Langzeitversuch vergleichbarer HGH-Peak nicht zu beobachten. Hier kam es sowohl unter Placebo wie Lisurid zu einem ähnlichen Verlaufsprofil mit Gipfelbildung nach etwa 60 Minuten (siehe auch Tab. 10d im Anhang).

3.6.4 Cortisol

Das Cortisol als kontrainsuläres Hormon lag im Median sowohl nach Placebo- wie Lisurideinnahme zum Zeitpunkt 1 höher als unmittelbar vor Beginn der Ergometrie (siehe Abb. 13 und 13a). Unter der körperlichen Belastung kam es an beiden Testtagen zu einem sehr geringen Anstieg des Cortisols. Die Maximalwerte wurden im Placeboversuch 10 Minuten nach Belastungsende und im Lisuridversuch 20 Minuten danach erreicht. Im übrigen fanden wir dann entsprechend der bekannten Cortisoltagesrhythmik einen geringen weiteren Abfall zu den nachfolgenden Beobachtungszeitpunkten.

Im Vergleich zwischen Placebo und Lisurid war ein statistisch signifikanter Effekt auf die Cortisolsekretion nicht feststellbar. Lediglich der relative prozentuale Anstieg des Cortisols zu Belastungsbeginn war unter Lisurid mit 10,5 % im Median gegen-

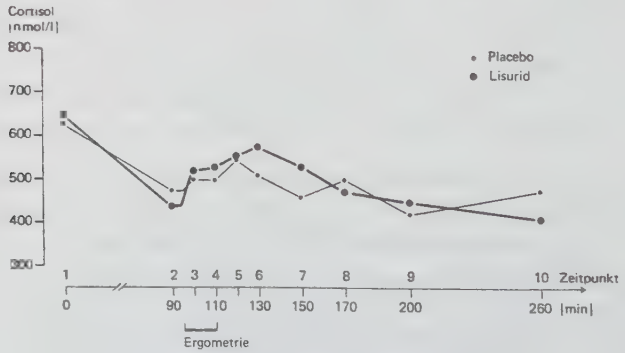


Abb. 13 Plasmacortisol (Medianwerte) nach Placebo und Lisurid vor, während und nach ergometrischer Belastung.

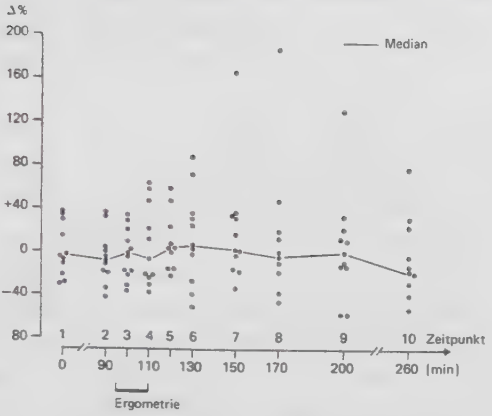


Abb. 13a Prozentuale Abweichung des Plasmacortisols nach Lisurid gegenüber Placebo zu den Zeitpunkten 1–10 für die Patienten Nr. 1–11.

über 5,4 % unter Placebo etwas ausgeprägter ($p = 0{,}05$, siehe Tab. 11a u. 11b im Anhang).

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, für den Prolaktinhemmer Lisurid zu untersuchen, ob diese zu den synthetischen Sekale-Alkaloiden gehörende dopaminagonistische Substanz in der Lage ist, bei essentieller Hypertonie Einfluß auf den Ruhe- und Belastungsblutdruck zu nehmen. Ferner sollte geprüft werden, ob durch Lisurid die durch eine körperliche Belastung ausgelösten Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sowohl direkt als auch indirekt über Veränderungen der hormonalen Inkretion des Insulins bzw. kontrainsulärer Hormone, wie des Cortisols und HGH beeinflußt werden können. Diese Frage schloß auch insbesondere die Wirkung von Lisurid auf die Prolaktinsekretion bei essentiellen Hypertonikern ein, wobei bislang unklar war, ob Lisurid auch die belastungsabhängige Prolaktinsekretion zu hemmen vermag und welche Effekte auf die anderen Hypophysenvorderlappenhormone, speziell das HGH, auftreten.

Bevor wir unsere Ergebnisse diskutieren, möchten wir zunächst zu den beobachteten Nebenwirkungen während der Lisurid-Therapie und zu dem von uns gewählten methodischen Vorgehen Stellung beziehen.

4.1 Nebenwirkungen

Wir können davon ausgehen, daß in unserem Patientenkollektiv die Tabletteneinnahme regelmäßig erfolgte. Hierfür sprach die eine Woche nach Medikamenteneinnahme durchgeführte Bestimmung der Prolaktinwerte, bei der wir eine deutliche Absenkung des Prolaktins fanden. Aufgrund des starken Prolaktin-inhibitorischen Effektes von Lisurid kann dieser Parameter als geeignetes Maß für die Patientencompliance angesehen werden. Eine regelmäßige Einnahme unterstellt, sahen wir bei keinem unserer Patienten gravierende, einen Therapieabbruch nach sich ziehende Nebenwirkungen. Die in 4 Fällen beobachteten Begleiterscheinungen, wie Kopfschmerzen, Kribbelparästhesien, Übelkeit und in einem Fall Erbrechen, stimmen mit den aus der Literatur (59, 110, 112, 114, 159, 166) bekannten Nebenwirkungen überein. Ursächlich muß hierfür vor allem die Dopamin-agonistische, stark Prolaktin-inhibitorische Wirkweise von Lisurid verantwortlich gemacht werden. Die in unserem Versuch im Vergleich zu anderen Untersuchern festzustellende geringe Nebenwirkungsrate von Lisurid führen wir auf das von uns gewählte einschleichende Dosierungsschema zurück.

4.2 Diskussion der Methodik

Nicht unerwähnt lassen möchten wir an dieser Stelle die Problematik des von uns gewählten Designs eines einfach blinden Medikamentenvergleiches gegenüber Placebo. Allgemein gilt, daß der Vergleich eines Medikamentes mit Placebo den Vorteil bietet, daß, anders als bei einer Kontrollwerterhebung ohne jegliche Medikamentengabe, der Einfluß psychischer Faktoren mit berücksichtigt wird. Indem hier durch die Verwendung eines Scheinmedikamentes auch das Ausmaß der Beeinflussung der interessierenden Variablen durch pharmakodynamische Scheintherapie festgestellt

wird, lassen sich eindeutige Aussagen über die möglichen pharmakologischen Wirkungen eines Medikamentes gewinnen, die über Scheineffekte (Suggestiveffekte) hinausgehen. Statistisch gesehen bedeutet dies, Fehler der ersten Art zu verringern (28, 155), das heißt, dazu beizutragen, daß nicht fälschlicherweise die Nullhypothese (in unserem Fall: " Medikament hat keine Wirkung") verworfen und die Alternativhypothese ("Medikament hat einen Effekt auf den Blutdruck, etc.") angenommen wird. Der Medikamentenvergleich gegenüber Placebo erschien uns sowohl wegen der bekannten starken Abhängigkeit der Blutdruckregulation wie auch der endokrinen und metabolischen Parameter von psychischen Einflüssen notwendig und war gegenüber einem Kontrollversuch ohne Medikamentengabe vorzuziehen.

Unter methodisch-statistischen Gesichtspunkten wäre es wünschenswert gewesen, die Dauer der Placebo- und Medikamentenphase gleichlang zu halten und die Reihenfolge der Behandlung, das heißt, Beginn mit Medikament oder Placebo, streng zufällig zu variieren. In unserem Versuchsaufbau entschieden wir uns dagegen für eine nur einwöchige Placebophase gegenüber einer vier Wochen dauernden Medikamentenperiode. Da wir aufgrund älterer Befunde einen zumindest milden antihypertensiven Effekt unter Lisurid erwarten konnten und andererseits gerade für die Behandlung der essentiellen Hypertonie eine Vielzahl von gut wirksamen Medikamenten bereit steht, glaubten wir, eine länger dauernde Placeboperiode nicht vertreten zu können (101). Aufgrund dieser Entscheidung war dann eine streng zufällig vorgenommene Variation zwischen Beginn mit Placebo oder Medikament nicht mehr empfehlenswert. Zum einen hätten sich für unsere sämtlich im Arbeitsprozeß befindlichen ambulanten Patienten erhebliche Terminschwierigkeiten wegen des teilweise nur einwöchigen Untersuchungsabstandes ergeben. Wichtiger war aber, daß wir Nachwirkeffekte auf Hämodynamik und von uns untersuchte Blutparameter einerseits durch die Blutentnahme von insgesamt 300 ml und andererseits durch das Medikament selbst nicht sicher ausschließen konnten.

Aus unserer Versuchsanordnung ergibt sich somit zumeist partiell das Problem vermengter Effekte (155). Um Faktoren wie Gewöhnung,

Neuartigkeit der Versuchssituation etc. gering zu halten, wurden alle Patienten mehrfach vor Beginn der eigentlichen Studie mit dem Versuchsraum vertraut gemacht und eine Vorergometrie ohne Medikamentengabe durchgeführt. Unspezifische, etwa jahreszeitliche Einflüsse, sind ebenfalls nicht auszuschließen, dürften aber wohl gering einzuschätzen sein, da wir unsere Untersuchungen über einen Gesamtzeitraum von 5 Monaten durchführten und zu einem bestimmten Zeitpunkt verschiedene Patienten jeweils unter Placebo bzw. Medikamentengabe standen.

Die Ausführungen unterstreichen andeutungsweise, daß methodisch-theoretische Erfordernisse mit klinisch situativen Bedingungen oftmals kaum in Einklang zu bringen sind. Immerhin glauben wir doch, zu trendmäßigen Aussagen berechtigt zu sein.

4.3 Kardiovaskuläre Effekte

Unsere Ergebnisse zum Effekt einer Langzeitgabe von Lisurid auf das Blutdruckverhalten von Hypertonikern zeigen, daß Lisurid weder einen klinisch bedeutsamen Effekt auf den Ruheblutdruck im Liegen und Stehen noch auf das Belastungsblutdruckverhalten ausübt. Die Blutdrucksenkung betrug unter der Behandlung im Liegen in Ruhe 4,5 % für den diastolischen und 3,8 % für den systolischen Blutdruck ($p < 0,05$). Der Blutdruck im Stehen wurde durch Lisurid nicht statistisch signifikant beeinflußt. Unter maximaler Belastung kam es zu einer Senkung des diastolischen Blutdruckes um 7,7 % und des systolischen RR um 5,1 % im Median, ohne daß hierfür eine statistische Signifikanz bestand.

In ähnlicher Weise fanden wir für die Herzfrequenz eine geringe, statistisch allerdings nicht signifikante Senkung sowohl in Ruhe - wie unter Belastungsbedingungen.

Damit können wir die von anderen Untersuchern bei Patienten mit Akromegalie gefundene RR-Senkung nicht bestätigen (112 - 114). Die von uns festgestellte Blutdrucksenkung lag somit auch unter der von anderen Autoren bei Hypertonikern (147, 148) berichteten antihypertensiven Wirkung, obwohl wir eine deutlich höhere Dosis verwandt hatten.

Die in unserer Studie ebenfalls aufgeworfene Frage nach einem

Zusammenhang zwischen Prolaktin- und Blutdruckverhalten kann zunächst dahingehend beantwortet werden, daß vor Behandlung mit Lisurid eine Hyperprolaktinämie bei keinem der von uns untersuchten 13 Hypertonikern nachweisbar war. Trotz Normoprolaktinämie kam es nach Lisurid in unserer Studie zu einer fast vollständigen Prolaktinsuppression, auf die später noch gesondert einzugehen ist. Auch andere Autoren (86, 130) hatten wie wir bei morgendlicher Messung keine Prolaktinerhöhung bei Hypertonikern feststellen können. Stumpe und Kolloch (99, 169) hingegen beobachteten bei Hypertonikern eine ausgeprägte Hyperprolaktinämie zwischen 22.00 Uhr und 6.00 Uhr morgens. Die Autoren werteten diese Hyperprolaktinämie als Ausdruck einer hypothalamischen Minderung des dopaminergen Tonus bei essentiellen Hypertonikern, da sich nach Gabe des Prolaktininhibitors Bromocriptin parallel zur Prolaktinsuppression eine deutliche Blutdrucksenkung fand. Erwähnt sei, daß diejenigen Hypertoniker in ihrem Kollektiv mit annähernd normalem Prolaktin ebenfalls nur eine - mit unseren Befunden vergleichbare - Blutdrucksenkung von ca. 5 % aufwiesen. Es entsteht somit der Eindruck, daß möglicherweise nur bei Hyperprolaktinämie eine stärkere Blutdrucksenkung durch Dopaminagonisten erwartet werden kann.

Unklar ist dabei, welche Rolle das Prolaktin überhaupt für die Pathogenese und Aufrechterhaltung des essentiellen Hypertonus spielt. Es wird diskutiert, daß das Prolaktin selbst über einen renalen Mechanismus blutdruckwirksam sein könnte. So führte intramuskulär verabfolgtes Prolaktin im Tierversuch (115) und auch beim Menschen (86) zu einer deutlichen Natrium- und Wasserretention . Die teilweise bei essentiellen Hypertonikern festgestellte Hyperprolaktinämie hat aber wahrscheinlich keinen Einfluß auf die Natriumretention (99). Unter Prolaktinsuppression nach Gabe von Dopaminagonisten wie Bromocriptin wurde allerdings teilweise eine Steigerung der renalen Salz- und Wasserausscheidung berichtet (132, 133, 169), andere Autoren hingegen fanden keine Beeinflussung der Natrium-Kalium-Ausscheidung (10, 109). Zu dieser Fragestellung kann durch die eigene Arbeit nichts ausgesagt werden, da eine Messung der Salz- und Wasserausscheidung im Urin unter ambulanten Bedingungen nicht sinnvoll erschien.

Neben einem direkten renalen Angriffspunkt wird darüber hinaus diskutiert, ob daß Prolaktin zu einer Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System führt und hierüber blutdruckwirksam sein könnte. Modlinger (130) fand keine Korrelation zwischen Reninstatus und Serumprolaktinkonzentration. Stumpe und Mitarbeiter (169) sahen hingegen bei ihren hyperprolaktinämischen Hypertonikern überwiegend auch höhere Reninwerte, umgekehrt wiesen die normoprolaktinämischen Patienten zumeist normale oder erniedrigte Reninspiegel auf. Auffallend waren die Ergebnisse von Nilsson (162, 163) bei Akromegaliepatienten, wo nach Bromocriptin eine Blutdrucksenkung und Abnahme des Plasmarenin beobachtet wurde, ohne daß hierbei die Aldosteronexkretion zurückging. Bei Normalpersonen war die Senkung der Plasmareninaktivität nach Bromocriptin bei unveränderter Aldosteronausscheidung nicht signifikant (10). Bromocriptin verzögert offenbar die durch intravenöse Gabe von Angiotensin II und ACTH-stimulierte adrenale Aldosteronfreisetzung (10).

Wie die Diskussion bisher gezeigt hat, ist die Rolle des Prolaktins bei der essentiellen Hypertonie noch recht unklar. Weder ist die Annahme einer Indexfunktion des Prolaktins für das hypothalamische, dopaminerge Aktivitätsniveau bei essentiellen Hypertonikern unumstritten, noch ist eine eigenständige Prolaktinwirkung auf den Blutdruck über einen direkten renalen Angriffspunkt oder über den Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus gesichert. Somit läßt sich nicht sicher sagen, ob die beobachtete schwache antihypertensive Wirkung von Lisurid zumindestens teilweise auf die fast vollständige Prolaktinsuppression bezogen werden kann. Dieser hormonelle Befund belegt jedoch eindrucksvoll die ausgeprägt dopaminagonistische Wirkung von Lisurid. Im folgenden ist daher zu diskutieren, inwieweit der festgestellten schwachen Beeinflussung des Blutdruckes andere dopaminerg vermittelte Mechanismen auf zentraler und/oder peripherer Ebene zugrunde liegen könnten.

Die Annahme einer Beteiligung zentraler dopaminerger Neurone an der Blutdruckregulation stützt sich vor allem auf die experimentelle Befunde. Nach intracerebroventrikulärer Injektion von Dopamin und verschiedenen Dopaminagonisten sowie nach zentraler

dopaminerger Stimulation wurden Blutdrucksenkung und Vasodilatation beobachtet (3, 27, 33, 42, 69, 105). Es wird vermutet, daß es über zentrale, vor allem hypothalamische dopaminérge Neurone zu einer Abnahme der Sympathicusaktivität im Kreislaufzentrum der medulla oblongata kommen könnte. Parallel zur Senkung des zentralen sympathischen Tonus ist eine Erhöhung des Parasympathicotonus anzunehmen. Als Hinweis auf solche zentralen Angriffspunkte war nach Gabe des Dopaminagonisten Bromocriptin der Noradrenalinspiegel im Liquor deutlich vermindert (27, 193, 194).

Zudem ist auch ein peripherer, dopaminrezeptorenvermittelter Angriffspunkt nach Gabe von Dopaminagonisten wie Lisurid denkbar. Von Bedeutung hierfür könnten einerseits die in verschiedenen Gefäßgebieten, speziell an Niere und Mesenterium gefundenen Dopaminrezeptoren sein (9, 57, 174), deren Stimulation zu einer Vasodilatation mit systemischen Blutdruckabfall führt (57). Bei Ausschaltung dieser Gefäßgebiete führte Bromocriptin nicht mehr zu dem sonst feststellbaren Blutdruckabfall (27). Andererseits war eine renale Vasodilatation nach Bromocriptin und anderen Dopaminagonisten trotz ausgeprägter Prolaktinsuppression nicht sicher feststellbar (184). Neben den vaskulären Dopaminrezeptoren könnten auch praesynaptische Dopaminrezeptoren an den peripheren sympathischen Nervenendigungen für die Blutdruckregulation auf peripherer Ebene von Bedeutung sein. Werden diese Rezeptoren erregt, dann kommt es zur verminderten Noradrenalinfreisetzung (27, 131, 167, 168). Für Bromocriptin war parallel zur Blutdrucksenkung im Tierversuch (27, 193, 194) und bei Akromegalie-Patienten (132, 133) eine deutliche, wahrscheinlich über diesen Mechanismus vermittelte Verminderung des Noradrenalins im Plasma und im Urin sowohl in Ruhe als auch unter körperlicher Belastung nachweisbar, während der Adrenalinspiegel unverändert blieb. Die verminderte nervale Noradrenalinfreisetzung nach Gabe verschiedener Dopaminagonisten könnte erklären, warum es bei beobachteter Blutdrucksenkung nicht zu einer Reflextachykardie kommt.

In unserer Untersuchungsreihe mußte auf die Bestimmung der Katecholamine wegen der aufwendigen Methodik verzichtet werden.

Allerdings kam es auch bei unseren Patienten mit der ausgeprägtesten Blutdrucksenkung zu keiner Herzfrequenzsteigerung. Die fehlende Beeinflussung der Herzfrequenz und der tendenziell unter Belastung deutlichere blutdrucksenkende Effekt von Lisurid in unserer Studie wären mit der Annahme einer verminderten Noradrenalinfreisetzung durch Lisurid vereinbar. Der von anderen Autoren als Nebenwirkung beobachtete orthostatische Kreislaufkollaps bzw. das auffallende Absinken des systolischen und diastolischen Druckes als Ausdruck einer ungenügenden peripheren Kreislaufadaptation bei möglicherweise verminderter Noradrenalinausschüttung konnte hier nicht beobachtet werden. Kritisch muß hierzu angemerkt werden, daß die Blutdruckmessung im Stehen vor Einnahme der Tablettendosis am Untersuchungstag erfolgt.

Aufgrund der bereits diskutierten Herzfrequenz-neutralen Wirkung von Lisurid ist es unwahrscheinlich, daß die Substanz eine bedeutsame α-Rezeptoren-blockierende Wirkung besitzt, wie sie von Lew (108) für Bromocriptin und von Bock (13) für den hypotensiven Effekt des Secale-Alkaloids Co-Dergocrinmesylat (Hydergin®) vorgeschlagen wurde, da hier eine gesteigerte Noradrenalinfreisetzung mit Pulsanstieg zu erwarten wäre. Über einen möglichen Angriffspunkt der Substanz an postsynaptischen peripheren α-2-Rezeptoren kann hier nur spekuliert werden. Eine Blockade dieser Rezeptoren führt über einen Kalzium-abhängigen Mechanismus zur Vasodilatation und Blutdrucksenkung. Ein solcher Effekt ist für die antihypertensive Wirkung von Co-Dergocrinmesylat diskutiert worden (64).

Nicht unerwähnt bleiben soll schließlich, daß von der eingangs erwähnten (siehe Abschnitt 1.2.1) Wirkung von Lisurid auf serotoninerge Rezeptoren ein Blutdruckeffekt ausgehen könnte. Diese Frage läßt sich jedoch aufgrund unserer Studie und der vorliegenden Literatur nicht beantworten.

Zusammenfassend ergibt sich für den hämodynamischen Teil dieser Arbeit, daß weitere klinische Untersuchungen erforderlich sind, um das Ausmaß der Blutdrucksenkung durch Lisurid und den zugrundeliegenden Wirkmechanismen besser abschätzen zu können. Wie dargelegt, könnte die festgestellte schwache antihyperten-

sive Wirkung auf zentrale und/oder periphere dopaminerge Mechanismen bezogen werden. Ob Dopaminagonisten bei einem Teilkollektiv der Hypertoniepatienten klinische Bedeutung als Antihypertensiva erlangen könnten, muß dahingestellt bleiben. Dies könnte der Fall sein bei Patienten, bei denen gleichzeitig eine Hyperprolaktinämie vorliegt oder nach Gabe verschiedener Antihypertensiva, wie Alphamethyldopa und Reserpin eine Hyperprolaktinämie bei zugleich nicht ausreichendem antihypertensiven Effekt induziert wurde. Beobachtungen bei Akromegalie-Patienten mit Hypertonie unter der Therapie mit Lisurid zeigten, daß hier nicht nur der Wachstumshormonspiegel supprimiert werden kann, sondern auch der Hypertonus günstig beeinflußt wird (114). Aus derartigen Einzelbefunden können neue Aspekte für das pathophysiologische Verständnis der essentiellen Hypertonie und ihrer differentiellen Behandlung erarbeitet werden.

4.4 Effekte auf den Stoffwechsel

Die Diskussion hat gezeigt, daß Lisurid bei Dauergabe sowohl den Ruhe- als auch den Belastungsblutdruck nur gering beeinflußt. Neben diesem speziellen Effekt interessierte weiter, wie sich verschiedene Stoffwechselparameter, wie der Blutzucker, das Laktat, das freie Glycerin und die freien Fettsäuren nach Lisuridgabe verhalten und ob die den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel regulierenden Hormone, wie Insulin, Cortisol, HGH und Prolaktin unter dieser Behandlung beeinflußt werden.

4.4.1 Kohlenhydratstoffwechsel (Glucose und Laktat)

Nach 4-wöchiger Gabe von Lisurid war ein sicherer Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel nicht zu erkennen. Weder waren die basalen Glucose- und Laktatspiegel gegenüber Placebo statistisch signifikant verändert, noch ergab sich ein differentes Verhalten dieser Parameter während und nach Ergometrie.

Unter Belastungsbedingungen beobachteten wir unabhängig von der Medikamenteneinnahme das physiologischerweise zu erwartende Verhalten von Glucose und Laktat: während die Blutzuckerspiegel bei der in der Regel mittelschweren Belastung einen leichten

Abfall zeigten, stiegen die Laktatspiegel zumeist als Ausdruck der gesteigerten anaeroben Glykolyse deutlich an (29, 186). Als auffällige, im folgenden kurz zu diskutierende Beobachtung ergab sich, daß immerhin 8 von 11 Patienten tendenziell höhere Blutzuckerspiegel nach Lisurid aufwiesen, und zwar sowohl in Ruhe wie unter anfänglicher körperlicher Belastung. Dieser, statistisch allerdings nicht gesicherte, diskrete Befund war insofern überraschend, als das die Glucosekonzentration regulierende Insulin keineswegs vermindert, sondern in statistisch signifikant höherer Konzentration als in der Vergleichsperiode gefunden wurde.

Auch unter Berücksichtigung der ausgeprägten Prolaktinsuppression wäre eher eine Erniedrigung der Glucosespiegel zu erwarten gewesen. So wurde nach Prolaktininhibition durch den Dopaminagonisten Bromocriptin eine verbesserte orale Glucosetoleranz und niedrigere Insulinsekretion beobachtet (4, 56, 104). Hierbei handelte es sich allerdings um Patienten mit Prolaktinomen und Diabetes mellitus, wobei diese Ergebnisse nicht auf eine Suppression des Wachstumshormons zurückzuführen waren, das teilweise sogar noch anstieg (104). Grundsätzlich scheint es so zu sein, daß eine Hyperprolaktinämie die Glucosetoleranz verschlechtert (4, 56, 104, 192). Bei Stoffwechselgesunden war im oralen Glucosetoleranztest nach Gabe von Bromocriptin entweder keine (104) oder nur eine initiale Abflachung des Blutzuckerprofils mit gering verminderter Insulinsekretion beobachtet worden (4), ab der 120. Minute kam es sogar zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Blutglucosespiegel. Interessanterweise war im Tierversuch bei Ratten unter Lisurid ebenfalls ein Anstieg der Blutglucose (bis 36 %) beobachtet worden (159).

Wie es nach Lisurid trotz Anstieg der Insulinkonzentration zu tendenziell höheren Blutzuckerspiegeln kommen kann, ist unklar. Sofern es sich nicht um einen bloß zufälligen Befund handelt und sich eine Blutzuckererhöhung durch Lisurid in weiteren Untersuchungen sichern ließe, könnten folgende Mechanismen von Bedeutung sein:

1. Es wäre denkbar, daß Lisurid zu einer peripheren Minderperfusion und dadurch behinderten Glucoseaufnahme in die Muskel-

zellen führt, wobei gleichzeitig das Splanchnikusgebiet und die Nierengefäße als Ausdruck einer dopaminergen Wirkung weitgestellt sind. Vom Dopamin selbst sind dosisabhängige, vasokonstriktorische Effekte in der Muskulatur als Folge einer Alpharezeptorenwirkung bekannt, während es gleichzeitig in den renalen und mesenterialen Gefäßgebieten zu einer Vasodilatation kommt (9, 57, 145). Für Lisurid konnten derartige Effekte in-vitro und in-vivo im Sinne einer Gefäßkonstriktion im Bereich der Muskulatur bisher nicht nachgewiesen werden. Die Substanz zeigte eher α-adrenolytische Effekte (160). Die Vorstellung einer peripheren Minderdurchblutung mit vermindertem Glucoseumsatz und auch vermindertem Insulinverbrauch ist somit aufgrund der Literaturangaben nicht zu belegen.

2. Die gesteigerte Blutzuckerkonzentration könnte Ausdruck eines Adrenalineffektes bei gleichzeitig verminderter neuronaler Noradrenalin-Freisetzung sein, wie sie von einigen Autoren nach Dopaminagonisten beobachtet wurde (75, 193, siehe auch Kap. 4.3). Die Richtigkeit dieser Annahme muß aufgrund der in dieser Arbeit nicht erfolgten Katecholaminbestimmung dahingestellt bleiben. Immerhin wäre vorstellbar, daß es bei Überwiegen des Adrenalins zu einer Steigerung der wahrscheinlich Alpha- und Beta-Rezeptoren-vermittelten Leberglykogenolyse und der überwiegend Beta-Rezeptoren-stimulierten Muskelglykogenolyse (181) sowie auch der Gluconeogenese mit der Folge einer Blutzuckersteigerung kommen könnte.

3. Es könnte sich um einen durch das Verhalten der kontrainsulären Hormone bedingten Anstieg der Blutglucose handeln, insbesondere als Folge des erhöhten HGH.
Blutzuckererhöhend wirken das kontrainsulinäre Hormon HGH sowie das Cortisol. Wachstumshormon senkt die Glucoseaufnahme durch die periphere Muskelzelle über eine Blockierung der Insulinrezeptoren (102). Für die These einer gesteigerten Insulinresistenz durch eine lisuridbedingte HGH-Sekretionssteigerung spricht unsere Beobachtung, daß bei 9 von 12 Probanden unter Lisurid die HGH-Sekretion insgesamt höher war als in der Vorperiode. Dennoch bleibt diese Aussage problematisch, weil gerade diejenigen Probanden keine Blutzuckerer-

höhung zeigten, bei denen unter Lisurid-Therapie sowohl in Ruhe als auch unter der körperlichen Belastung die höchsten HGH-Spiegel gefunden wurden.

Alsweitere Möglichkeit für die Hyperglykämie muß eine Mehrinkretion von Cortisol diskutiert werden, dessen Haupteffekt im Kohlenhydratstoffwechsel in der Förderung der Gluconeogenese besteht. Von einigen Autoren wurde in der Tat nach Dopaminagonisten eine vermehrte Cortisolausschüttung beobachtet (124, 176). In unserer eigenen Untersuchungsreihe war dies jedoch nicht der Fall (siehe Abschnitt 4.5.3.4).

Schließlich könnte als weitere Ursache dem mäßigen Blutzuckeranstieg eine vermehrte Ausschüttung des Glucagons zugrundeliegen, das allerdings in unserer Untersuchung nicht gemessen wurde. Eine vermehrte Glukagoninkretion könnte auf den schwachen alphaadrenolytischen Effekt von Lisurid zurückgeführt werden, da die Glucagonausschüttung über Alpharezeptoren gehemmt, hingegen aber über Betarezeptoren stimuliert wird (52).

Von den hier aufgeführten Faktoren, die Einfluß auf die Blutzuckererhöhung haben könnten, ist unseres Erachtens eine erhöhte Insulinresistenz unter Lisuridgabe und gleichzeitiger ergometrischer Belastung am wahrscheinlichsten.

In ähnlicher Weise wie bei der Glucose fanden wir als bemerkenswerten, möglicherweise aufgrund der kleinen Fallzahl statistisch nicht zu sichernden Befund bei der Mehrzahl unserer Patienten einen gering erhöhten Laktatspiegel nach Lisurid. Dies könnte daran denken lassen, daß Lisurid zu einer verminderten Laktataufnahme in die Leber führt. Schon physiologischerweise kommt es bei mittleren und schweren Kurzzeitbelastungen zur verminderten Nettoaufnahme von Laktat im Splanchnikusgebiet (186), während die Aufnahme des Laktats in die Leber bei Ausdauerbelastungen niedriger Intensität eher ansteigt (5, 153). Die höheren Laktatwerte könnten aber auch Ausdruck einer gesteigerten Laktatbildung sein, deren Ursache in einer relativen Minderperfusion der Skelettmuskulatur mit konsekutiv gesteigerter anaerober Glykolyse und/oder vermindertem Abtransport zur Leber zu suchen wäre.

Im übrigen entsprach der Laktatanstieg in beiden Versuchsreihen den aus der Literatur bekannten Werten für eine mittlere körperliche Belastung (186). Entgegen früherer Auffassung ist die Laktatfreisetzung bei leichter bis mittlerer Belastung nicht nur Ausdruck eines Sauerstoffmangels des Muskels. Zugrunde liegt wahrscheinlich auch eine Imbalanz zwischen Glykolyserate und Pyruvatmobilisation im Zitronensäurezyclus (90, 186). Der Nachweis, daß besser Trainierte gegenüber Trainingsschwächeren geringere Laktatanstiege als Ausdruck einer größeren oxidativen Stoffwechselkapazität zeigen, gelang in unserem Kollektiv nicht. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß die Patienten mit hoher PWC_{170} unter unseren Versuchsbedingungen auch bedeutend höher belastet wurden.

4.4.2 Fettstoffwechsel

Im Vergleich zu den Befunden im Kohlenhydratstoffwechsel waren die Veränderungen des Fettstoffwechsels unter Lisurid-Therapie weit auffälliger. Während ein statistisch signifikanter Effekt auf die basale Lipolyse - bei durchschnittlich niedrigeren Werten nach Lisurid - nicht zu sichern war, kam es zu einer ausgeprägten Hemmung der belastungsinduzierten Mobilisierung des Depotfetts. Dies war in einer deutlichen Abnahme des freien Glycerins und der FFS zu erkennen. Die Unterschiede gegenüber Placebo fielen bereits während der Ergometrie für die freien Fettsäuren und 10 bzw. 20 Minuten nach Belastung auch für das freie Glycerin statistisch signifikant aus. Die Senkung des freien Glycerins war dabei mit maximal -22 % etwas stärker ausgeprägt als die der FFS (-18 %). Besonders deutlich und statistisch signifikant war der relative Anstieg des freien Glycerins vermindert. Dieser Befund spricht dafür, daß bei verminderter Fettmobilisation auch vermindert Fettsäuren in den Energiestoffwechsel eingeschleust werden.

Welche Ursachen könnte der beobachteten Lipolysehemmung unter körperlicher Belastung zugrunde liegen? Bekanntlich kommt es unter körperlicher Belastung zu einer Erhöhung des adrenergen Antriebes mit vermehrtem Fettabbau und -umsatz. Entscheidender

physiologischer Stimulus für die belastungsabhängige Lipolyse ist dabei die neuronale Noradrenalinfreisetzung an den peripheren Nervenendigungen, durch die es zur Erregung von Beta-1- und Alpha-Rezeptoren im Fettgewebe kommt (48). Alpha-Rezeptoren spielen wahrscheinlich im menschlichen Fettgewebe nur eine untergeordnete Rolle (17, 190). Die Erregung dieser Rezeptoren durch die Katecholamine als "first messenger" führt zur vermehrten Bildung des intrazellulären zyklischen Adenosin-3,5-Monophosphates aus ATP, das als "second messenger" eine inaktive in eine aktive Proteinphosphorylase überführt, wodurch es schließlich über eine katalytische Einheit zur Aktivierung der Triglyceridlipase und vermehrten Aufspaltung der Triglyceride in freies Glycerin und FFS in einem molaren Verhältnis von 3 : 1 kommt. Durch Beta-Rezeptoren-Blockade kommt es zur Hemmung dieser katecholaminabhängigen Lipolyse, während eine davon zu unterscheidende katecholaminunabhängige Lipolyse durch verschiedene andere Hormone, wie Wachstumshormon, ACTH, Glucagon usw. nicht beeinträchtigt wird (110).

Es kann vermutet werden, daß der von uns festgestellte verminderte Anstieg der FFS und des freien Glycerins unter Belastung ähnlich wie bei der Betablockade auf eine Hemmung der katecholaminabhängigen Lipolyse zurückgeht. Zugrundeliegen könnte hierbei eine verminderte Freisetzung von Noradrenalin aus den peripheren Nervenendigungen, wie sie bereits als Ausdruck einer dopaminagonistischen Wirkung auf präsynaptische Rezeptoren im Kapitel 4.3 diskutiert wurde. Auch der schwache alpha-adrenolytische Effekt von Lisurid könnte zur Lipolysehemmung beitragen.

Darüber hinaus ist zu diskutieren, inwieweit die verminderte Belastungslipolyse auf den Einfluß von Lisurid auf weitere hormonelle Parameter zurückgehen könnte. In erster Linie ist hier ein Zusammenhang mit dem erhöhten Insulin naheliegend. Das Serum-Insulin ist bekanntlich das einzig antilipolytische Hormon und der stärkste Hemmer der Gewebslipase. Wie bereits diskutiert, fanden wir zum Zeitpunkt der Ergometrie und teilweise auch in der frühen Erholungsphase eine statistisch signifikant erhöhte Insulininkretion nach Lisurid.

Weniger eindeutig läßt sich ein Zusammenhang zwischen der gehemmten Lipolyse und der starken Prolaktinsuppression herstellen. Hinweise für einen Effekt des Prolaktins auf die Lipolyse ergeben sich auf Untersuchungen am Hund und beim Menschen. So war nach Prolaktingabe beim Hund (191) und beim Menschen (8) ein Anstieg der FFS beobachtet worden. Nach Prolaktinsuppression durch den Dopaminagonisten Bromocriptin wurde allerdings umgekehrt keine Senkung der FFS, wie in unserer Studie, sondern eine Lipolysesteigerung nachgewiesen (176). Dieser Befund steht aber nur teilweise im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, da auch wir als auffälligen Befund in unserem Kollektiv bei immerhin 7 Patienten eine Lipolysesteigerung ca. 3 Stunden nach Lisuridgabe sahen. Diese verspätet einsetzende, gesteigerte Lipolyse wäre dann allerdings nicht mit der Prolaktinsuppression sondern mit dem gleichzeitig bestehenden Anstieg des Wachstumshormons etwa 60 - 90 Minuten nach Medikamentengabe zu erklären. Auch Tolis (176) nimmt, daß für die Lipolysesteigerung unter Bromocriptin der vorher einsetzende HGH-Anstieg verantwortlich ist. So war bei fehlendem HGH-Anstieg unter L-Dopa vom gleichen Autor eine Lipolysesteigerung nicht mehr zu beobachten. Nach Dopamin wurde bei intravenöser Gabe teilweise keine Veränderung der FFS (16), von anderen Autoren (119) ebenfalls ein geringer Anstieg gesehen, der durch Propranolol zu hemmen war.

Die klinische Bedeutung unserer Befunde ist vermutlich gering. Eine nennenswerte Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels und damit der körperlichen Leistungsfähigkeit, wie dies auf höherer Belastungsstufe für nicht-selektive Betablocker (117, 47) beschrieben wurde, ist aufgrund des hier festgestellten Ausmaßes der Lipolysehemmung nicht zu erwarten.

4.5 Beeinflussung der hormonellen Sekretion

Die von uns festgestellten Effekte auf die endokrine Sekretion unter Lisuridtherapie sind hinsichtlich ihres möglichen Einflusses auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bereits diskutiert worden (siehe Abschnitt 4.3 u. 4.4). Im folgenden soll zu den Ergebnissen der endokrinen Sekretion für jeden untersuchten Parameter noch einmal detaillierter Stellung bezogen

werden.

4.5.1 Insulin

Die basale Insulininkretion war nach Lisurid tendenziell erhöht, ohne daß dieser Unterschied statistisch zu sichern war. 20 Minuten nach Belastungsende fanden wir dann eine statistisch signifikante Erhöhung der Insulinspiegel bis 50 % ($p < 0,05$). Bei 2 Patienten kam es sogar zeitweilig zu deutlich erhöhten Insulinkonzentrationen von über 20 µE/ml. Die Ursache der überwiegend erhöhten Insulinkonzentrationen nach Lisuridgabe ist keineswegs klar. Insbesondere ist nicht sicher zu entscheiden, ob eine gesteigerte Insulininkretion oder ein verminderter Abbau bzw. eine herabgesetzte Insulinclearance vorliegen.

Die Insulinfreisetzung ist einem komplexen Regulationsmechanismus unterworfen. Der stärkste physiologische Reiz zur Steigerung der Insulininkretion ist die orale Verabreichung von Glucose (154). Endogene Katecholamine haben einen modulierenden Einfluß auf die Insulinfreisetzung: über ß-Rezeptoren führen sie zur Steigerung, über α-Rezeptoren zur Hemmung der Insulininkretion (150). Durch die Gabe von ß-Rezeptoren-Blockern wird aber wahrscheinlich nur die stimulierte Insulinfreisetzung, nicht hingegen die Basalinkretion gehemmt (150). Alpha-Rezeptoren-Blocker hingegen steigern die Insulininkretion (154). Zur Sekretionssteigerung des Insulins führen auch das HGH und Cortisol (106, 154).

Unter Streßbedingungen, insbesondere schwerer körperlicher Belastung, die von kurzer als auch längerer Dauer sein kann, kommt es zu einem deutlichen Abfall des Insulins (12, 52, 186). Hier geht offenbar die Hemmung der Insulininkretion auf eine gesteigerte Katecholaminfreisetzung, speziell des Noradrenalins zurück, das zur Alpha-Stimulation führt. Die verminderte Insulinsekretion unter körperlicher Belastung ist ein sinnvoller Vorgang, da es jetzt zu einer gesteigerten Glycogenolyse und Gluconeogenese in der Leber und somit zu einer vermehrten Bereitstellung von Glucose für den Stoffwechsel der intensiv arbeitenden Muskulatur kommt.

Dieses physiologische Verhalten der Insulininkretion zeigte sich besonders deutlich in unserem Kollektiv im Placeboversuch unter den durchschnittlich mittelschweren Belastungen. Das Insulin sank nach der 15-minütigen Belastung signifikant ab und stieg anschließend in der Erholungsphase allmählich wieder über den Ausgangswert hinaus an. Nach Lisuridgabe war dieses Verhalten weniger deutlich ausgeprägt.

Welche Mechanismen könnten nun für die erhöhte Insulinsekretion nach Lisurid verantwortlich sein?

1. Lisurid hat - wie in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen - in höherer Dosis wahrscheinlich einen schwachen α-adrenolytischen Effekt (160). Aufgrund der dargelegten Regulationsmechanismen könnte es durch eine schwache α-Blockade zu der beobachteten Steigerung der Insulinspiegel kommen. Darüber hinaus könnten die vor allem unter Belastung gegenüber Placebo höheren Insulinspiegel nach Lisurid auch durch eine verminderte Noradrenalinfreisetzung an den postganglionären Nervenfasern bedingt sein (vgl. auch Kap. 4.3, S. 71). Einerseits käme es hierbei infolge niedrigerer Noradrenalinspiegel zur verminderten Katecholaminwirkung an den die Insulinsekretion hemmenden α-Rezeptoren, andererseits wäre infolge des Überwiegens des aus dem Nebennierenmark stammenden Adrenalins eine relativ stärkere β-Stimulation an den β-Zellen des Pankreas zu erwarten. Experimentell wurde von Robertson (150) nach Adrenalingabe bei gleichzeitiger α-Blockade eine besonders deutliche Stimulation des Insulins beobachtet.

2. Neben dem diskutierten Einfluß von α- und β-Rezeptoren muß berücksichtigt werden, daß die Insulinsekretion wahrscheinlich auch von dopaminergen Rezeptoren beeinflußt wird. Letztere konnten im Verdauungstrakt auch im Pankreas nachgewiesen werden (107, 146, 174). Dopamininfusion führte bei gesunden Probanden zu einem Insulinanstieg, wobei es gleichzeitig auch zu einem Anstieg des Glucagons und teilweise auch der Glucose kam (107). Hierbei handelt es sich um einen spezifischen Effekt von Dopamin, der durch Beta-Blockade nicht aufzuheben

war (119). Die gesteigerte Insulinfreisetzung unter Lisuridgabe wäre demzufolge als weiterer Hinweis für die dopaminagonistische Wirkweise der Substanz auch an peripheren Dopaminrezeptoren zu sehen. Andere Untersucher konnten unter ähnlichen Bedingungen allerdings nur diskrete, statistisch nicht signifikante Anstiege von Insulin und Blutzucker beobachten (16). Erwähnt sei, daß Bromocriptin im Pankreasperfusionsversuch bei Ratten keinen Einfluß auf die Glucose-stimulierte Insulinfreisetzung ausübte (104).

3. Schließlich ist zu erörtern, inwieweit die erhöhten Insulinspiegel auf Veränderungen der kontrainsulären Hormone Prolaktin, HGH und Cortisol zu beziehen sind. Die gesteigerte Insulininkretion ist durch die Prolaktininhibition nach Lisurid nicht zu erklären. Folgt man den Ergebnissen anderer Autoren, dann ist gerade durch Prolaktinsuppression eher eine Verringerung der Insulinsekretion und Glucosetoleranz zu erwarten (4, 56, 104). Allerdings wurden diese Befunde an Diabetikern und Patienten mit Prolaktinomen erhoben. Bei Stoffwechselgesunden war die Prolaktinsuppression nach Gabe von Bromocriptin ohne wesentlichen Einfluß auf die Insulinsekretion und Glucosetoleranz (104; s.S. 74). Als weitere mögliche Teilursache der erhöhten Insulinkonzentration ist der gleichzeitig festgestellte Anstieg des HGH zu erwägen, wobei eine durch HGH gesteigerte Insulinbildung bzw. ein verminderter Verbrauch bei peripherer Insulinresistenz zu diskutieren wäre. Allerdings wiesen in unserer Studie gerade die 4 Patienten mit der auffälligsten HGH-Antwort nur teilweise höhere Insulinwerte gegenüber Placebo auf und zeigten parallel hierzu auch nur unbedeutende Blutzuckeranstiege.

4. Eine periphere Minderdurchblutung als Ursache des Insulinanstieges ist, wie bereits zuvor erwähnt (vgl.Seite 74/f.), bei der bisher bekannten, eher schwach alphaadrenolytischen und somit eher vasodilatatorischen Effekte von Lisurid eher unwahrscheinlich.

4.5.2 Prolaktin

Der prolaktinsupprimierende Effekt des Dopaminagonisten Lisurid wurde erstmals im Tierversuch 1975 von Horowski u.a. (77) nachgewiesen. Seither ist sowohl in zahlreichen tierexperimentellen (37, 60, 61, 79, 82) wie auch klinischen Studien (14, 35, 36, 66, 80, 112-114, 161, 165, 172) an verschiedenen Patientengruppen die eindrucksvolle Prolaktinsuppression bestätigt und therapeutisch vor allem bei Patienten mit Akromegalie und funktioneller Hyperprolaktinämie genutzt worden.

In unserer Studie konnten wir jetzt belegen, daß Lisurid auch bei essentiellen Hypertonikern zu einer starken, langanhaltenden Prolaktinsenkung führt. Dieser Effekt war bereits eine Woche nach einschleichender Medikamenteneinnahme deutlich ausgeprägt und statistisch signifikant. Nach 4-wöchiger Therapie mit zuletzt 3 x 0,15 mg bestand gegenüber Placebo eine Prolaktinsenkung um 56 %, bezogen auf die Prolaktinbasalsekretion. Nach der aktuellen morgendlichen Lisurideinnahme trat eine weitere Senkung des Prolaktins ein, die über den gesamten Beobachtungszeitraum am Untersuchungstag anhielt und statistisch hoch-signifikant war. Insbesondere blieb unter Lisuridgabe der im Placeboversuch beobachtete belastungsinduzierte Prolaktinanstieg während der Ergometrie aus.

Verschiedene Formen körperlicher und psychischer Belastung führen nach Angaben der Literatur (39, 134) zu einem Prolaktinanstieg, der am deutlichsten nach starker körperlicher Belastung wie Marathonlauf (39) ausgeprägt ist. Prolaktin wird deshalb zu den Streßhormonen gezählt. Diese Annahme ist nicht unumstritten (173), da die Rolle des Prolaktin beim Menschen bis auf die gesicherte Bedeutung für die Laktation, das Brustdrüsenwachstum und das Gonadensystem (149) noch unklar ist.

Lisurid gehört nach heutigem Wissensstand zu den potentesten Prolaktininhibitoren. Als Ursache der Prolaktinsenkung wird die dopaminagonistische Wirkweise angesehen. Die serotonin-antagonistische Wirkungskomponente von Lisurid ist für die Prolaktinsuppression wahrscheinlich ohne Bedeutung. Lisurid greift am ehesten direkt an den Dopaminrezeptoren der prolaktinsezernieren-

den Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) an (61). Aufgrund von in-vivo- und in-vitro-Studien (Übersicht bei Mac Leod (122)) sowie klinischer Studien kann angenommen werden, daß Lisurid und andere Dopaminagonisten auf diese Weise nicht nur die Prolaktinfreisetzung hemmen, sondern über einen dopaminvermittelten "second-messenger" die Prolaktinsynthese vermindern (60)[1].

Hinsichtlich unserer Fragestellung nach der antihypertensiven Wirkung in Abhängigkeit vom Prolaktinspiegel ist bedeutsam, daß unser Hypertonikerkollektiv normale Prolaktinspiegel aufwies, die durch Lisurid zumeist in den untersten meßmethodisch erfaßbaren Bereich abgesenkt wurden. Eine Hyperprolaktinämie, wie von anderen Autoren bei essentiellen Hypertonikern berichtet (99, 169), konnte vor Therapie nicht beobachtet werden. Inwieweit die Prolaktinsenkung für die beobachtete schwache Blutdrucksenkung verantwortlich gemacht werden kann, ist bereits ausführlich diskutiert worden (siehe Abschnitt 4.3).

Zu erwähnen ist, daß wir auch im Placeboversuch einen geringen Abfall der Prolaktinspiegel während der ersten längeren Ruhephase vor Ergometrie sahen. Denkbar wäre, daß die höheren Ausgangswerte als Streßreaktion auf das Legen der Braunüle aufge-

---

[1] Dopamin ist wahrscheinlich der entscheidende physiologische Prolaktininhibitor. Das Konzept einer dopaminerg vermittelten Sekretionshemmung des Prolaktins stützt sich entscheidend auf den morphologischen Nachweis tubero-infundibulärer dopaminerger Neurone im Hypothalamus (51, 74) sowie auf den funktionellen Nachweis von sekretionshemmenden Dopaminrezeptoren an den prolaktinproduzierenden Zellen (61). Man nimmt heute an, daß der Neurotransmitter Dopamin möglicherweise über zwischengeschaltete, noch unbekannte Neurone die Freisetzung eines PIF (Prolactin Inhibiting Factor) veranlaßt. Dieser PIF und/oder Dopamin selbst gelangen über das hypothalamisch-hypophysäre Pfortadersystem zu den laktotropen Zellen des HVL und hemmen dort die Prolaktinsekretion. Möglicherweise sind der PIF und Dopamin identisch bzw. Dopamin ist einer der PIFs (79, 122). Nicht ausgeschlossen ist auch, daß Dopamin direkt über einen neuronalen, hypothalamisch-hypophysären Weg den HVL erreicht (79). Für die Prolaktinregulation sind wahrscheinlich neben den sekretionshemmenden auch sekretionsfördernde Mechanismen von, wenngleich auch geringerer Bedeutung (149, 189). So haben sowohl Serotonin wie auch das TRH (171) und ein noch nicht definiertes Prolaktin-releasing-Hormon (124) sowie Endorphine (45) einen stimulatorischen Effekt auf die Prolaktinsekretion.

treten sind. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß die zum ersten Untersuchungszeitpunkt um 6.30 Uhr erhobenen Werte an beiden Untersuchungstagen noch auf den physiologischerweise bekannten, frühmorgendlichen Prolaktinpeak zu beziehen sind. Eine dem ACTH vergleichbare circadiane Rhythmik des Prolaktins ist umstritten (135, 189). Gleichwohl besteht eine "diurnale Variation" (189) mit einem nächtlichen Prolaktinpeak zwischen 1 und 5 Uhr morgens (143, 149, 189), der mit dem Schlaf verschoben werden kann.

Wie bereits diskutiert (vgl. Abschnitt 4.4.1 u. 4.4.2), ist ein direkter Zusammenhang zwischen der fast vollständigen Prolaktinsuppression und den beobachteten Stoffwechseleffekten nach Lisurid wenig wahrscheinlich.

4.5.3 Wachstumshormon (HGH)

Als weiterer Parameter der hypophysären Sekretion wurde in unserer Studie das Wachstumshormon untersucht. Unabhängig von der Medikamentengabe stellte die vorgesehene Ergometrie einen physiologischen Stimulus der HGH-Sekretion dar. Das HGH zählt bekanntlich zu den Streßhormonen. Nach Sutton (170) wird das HGH-Verhalten bei körperlicher Anstrengung durch verschiedene Faktoren, wie körperlicher Trainingszustand und Art, Dauer und Intensität einer körperlichen Belastung bestimmt. Körperliche Belastung führt keineswegs zwangsläufig zum HGH-Anstieg. Verschiedene Autoren (29, 67, 68) fanden unter mittelschwerer körperlicher Belastung keinen oder nur einen geringen HGH-Anstieg, während es bei langdauernder und schwerer körperlicher Arbeit (134, 162), unter anderem auch bei Marathonläufern (39) zumeist zu deutlichen HGH-Sekretionssteigerungen kommt. Auch wir sahen im Placeboversuch nur bei 9 von 13 Patienten einen HGH-Anstieg im Zusammenhang mit der körperlichen Belastung, wobei das Maximum in Übereinstimmung mit anderen Autoren (162) teilweist erst ca. 40 Minuten nach Belastungsende erreicht wurde. Darüber hinaus beobachteten wir auffällig hohe HGH-Ausgangswerte bei 3 Patienten schon vor der Belastung. Hierbei kann es sich um die sogenannte Nadelstichreaktion handeln, die zu einer teilweise sehr hohen HGH-Freisetzung führen und auch nach kleineren Traumen (132) und emotionalem Streß (63) beobachtet werden kann. Ein solches Verhalten wird bei etwa 30 % aller Untersuchten

beobachtet. Es handelt sich um eine völlig unkontrollierte Reaktion, die offenbar auch ohne erkennbare Streßreaktion induziert werden kann (55) und als "paradoxes HGH-Verhalten" bezeichnet wurde.

Von besonderem Interesse war nun bei unserer Untersuchung die Frage, ob Lisurid die HGH-Sekretion in gleicher Weise beeinflußt wie die Prolaktinsekretion. Für ein Teilkollektiv unserer Patienten belegen unsere Ergebnisse eine ausgeprägte, der Prolaktinsuppression entgegengesetzte, für ca. 3 Stunden anhaltende HGH-Stimulation durch die frühmorgendliche Lisuridgabe nach vorausgegangener Langzeitbehandlung. Dieser Effekt setzte eindeutig vor der Ergometrie ein und wurde durch die körperliche Belastung nicht erkennbar verstärkt. Im übrigen Kollektiv fanden wir überwiegend einen sehr viel schwächer ausgeprägten HGH-Anstieg.

Zur Überprüfung der Annahme eines Medikamenteneffektes im Unterschied zu der oben erwähnten unkontrollierten HGH-Sekretionssteigerung wurde in einer 2. Versuchsreihe der Effekt einer Einmalgabe von Lisurid bei doppeltblinder Versuchsanordnung gegen Placebo überprüft. Hierbei konnte im Vergleich zu Placebo nach Lisurid für 3 von 4 Patienten die HGH-Sekretionssteigerung erneut belegt werden. Der HGH-Peak fiel allerdings erheblich schwächer aus und erreichte sein Maximum nach ca. 60 - 90 Minuten.

Die in unserem Kollektiv festgestellte, differente Beeinflussung der Prolaktin- und HGH-Sekretion ist in Übereinstimmung mit den bisherigen Befunden nach Gabe verschiedener dopaminagonistischer Substanzen. So wurde eine Stimulation der HGH-Sekretion für L-Dopa (15, 37), Apomorphin (103), Bromocriptin (4, 19, 56), Lergotrile (175) und auch Lisurid an Normalpersonen nachgewiesen (37). Das die Bluthirnschranke im Unterschied zu L-Dopa nicht passierende Dopamin selbst führte bei parenteraler Gabe nur in einigen Studien zur Stimulation der HGH-Sekretion (Übersicht bei Johnstone (91)).

Unklar ist bislang, auf welche Weise die HGH-Sekretionssteigerung durch Dopaminagonisten ausgelöst wird. Vermutlich handelt es sich um einen über dopaminerge Rezeptoren vermittelten Effekt.

Insbesondere gibt es keine klaren Vorstellungen, ob der Angriffspunkt der Dopaminagonisten hierfür der Hypothalamus (mediane Eminenz) oder die somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens selber sind. Dopaminrezeptoren finden sich sowohl im Hypothalamus wie im HVL. Nach Blockade der Dopaminrezeptoren durch Metoclopramid konnte der HGH-Effekt der Dopaminagonisten deutlich abgeschwächt bzw. aufgehoben werden (37). Nicht ausgeschlossen ist, daß auch serotoninerge Mechanismen an der Sekretionssteigerung beteiligt sind. So stimuliert die Erregung von 5-Hydroxy-Tryptamin-Rezeptoren die Freisetzung von HGH (91, 164). Eine befriedigende Erklärung dieses HGH-Effektes muß zudem berücksichtigen, daß einige Patienten, wie z.B. Diabetiker mit Mody-Diabetes keinen HGH-Anstieg nach Dopaminagonisten zeigten (4). Unklar ist aber vor allem, warum es bei Patienten mit Akromegalie umgekehrt zu einer Senkung der oft deutlich erhöhten Wachstumshormonspiegel bis in den Normbereich kommt (25, 112, 114). Dabei wiesen die Ergebnisse von Akut- und Langzeitversuchen eine hohe Übereinstimmung auf. Indirekt dopaminagonistisch wirkende Substanzen wie Amphetamin bzw. auch das die Wiederaufnahme von Dopamin beeinträchtigende Nomitensine führten hingegen bei Akromegalie-Patienten nicht zur HGH-Suppression (113). Wahrscheinlich wird nach Bromocriptin und Lisurid bei diesen Patienten lediglich die HGH-Freisetzung gehemmt, da es nach gleichzeitiger Gabe von TRH ebenso wie nach Absetzen von Lisurid zum sofortigen Wiederanstieg des HGH kommt. Denkbar wäre eine bei Akromegalie-Patienten veränderte Rezeptorbeschaffenheit/-empfindlichkeit, die zum Überwiegen hemmender Effekte führen könnte und erklärt, warum sich die HGH-sezernierenden Zellen des HVL wie die laktotropen Zellen verhalten (113).

In unserer Studie ergaben sich Hinweise dafür, daß der HGH-Sekretionseffekt von Lisurid möglicherweise dosisabhängig ist. So trat der beschriebene HGH-Peak bevorzugt bei den Patienten auf, die bezogen auf das Körpergewicht die höchste Lisuriddosis erhalten hatten. Diese Annahme wird auch durch Befunde von Delitala (57) gestützt, der nach 0,1 mg Lisurid bei Akutgabe keine HGH-Sekretionssteigerung sah, während es bei gleicher Prolaktinsuppression nach 0,2 mg Lisurid bei einem kleinen Kollektiv zu

einem unterschiedlich ausgeprägten HGH-Peak mit Maximalwerten nach 90 Minuten kam.

Unsere Befunde zeigen eine gewisse Parallelität mit der unter Betablockade beobachteten gesteigerten HGH-Sekretion (33, 88). Grundlage dieses Effektes ist wahrscheinlich die über Alpha-Rezeptoren vermittelte Sekretionssteigerung bzw. die Blockierung der über Beta-Rezeptoren vermittelten Inhibition der HGH-Sekretion (11). Der nach Clonidin beobachtete HGH-Anstieg ohne nennenswerten Begleiteffekt auf die Prolaktinsekretion dürfte andererseits primär auf der Alpha-Adrenorezeptor stimulierenden Wirkung beruhen (54). Alphablocker hingegen blockieren die durch verschiedene Stimuli wie insulininduzierter Hypoglykämie bewirkte HGH-Mehrsekretion (23), während der schlafinduzierte HGH-Anstieg nicht beeinträchtigt wird (120). Insgesamt bedarf es weiterer Studien um die Wirkung von Lisurid auf die HGH-Sekretion besser verstehen zu können.

Wie bereits an anderer Stelle diskutiert, ist der beobachtete HGH-Anstieg nicht sicher für die gleichzeitigen geringen Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel verantwortlich zu machen. Immerhin erscheint bemerkenswert, daß die Patienten mit HGH-Response zum Ende der Belastung geringfügig niedrigere Glucosekonzentrationen aufwiesen, die möglicherweise die Dauer der erhöhten HGH-Sekretion mitbeeinflußten. Bezüglich der erhobenen Befunde des Fettstoffwechsels kann eine gewisse Stimulation der Lipolyse, wie sie durch HGH mit einer Latenz von 2 - 4 Stunden unter Vermittlung von Corticosteroiden hervorgerufen wird (163), zumindestens bei einem Teil unserer Patienten gegen Ende des Beobachtungszeitraums vermutet werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5.4 Cortisol

Neben den Effekten von Lisurid auf die hypophysäre Sekretion von Prolaktin und Wachstumshormon interessierte, ob es unter Lisuridgabe auch zu einer Beeinflussung des Aktivitätsniveaus der hypophysär-adrenalen Achse in Ruhe und/oder körperlicher Belastung kommt. Aus methodischen Gründen beschränkten wir uns

dabei auf die Bestimmung des Cortisols im Plasma[1]. Die Cortisolbestimmung war dabei auch wegen der bekannten Effekte des Cortisols auf das in unserer Studie ebenfalls untersuchte Verhalten der Blutglucose, der FFS und des freien Glyzerins von Bedeutung.

Der Einfluß von Dopaminagonisten bzw. Antagonisten auf die ACTH- und Cortisolsekretion ist bisher noch wenig untersucht worden. Die vorliegenden Studienergebnisse sind widersprüchlich. So führte die Akutgabe von 0,2 mg Lisurid bei Normalpersonen zu keiner Änderung des Plasmacortisolspiegels unter Ruhebedingungen. Hingegen beobachteten Tolis und Mitarbeiter (176) nach Einmalgabe von Bromocriptin erhöhte Plasmacortisolwerte mit einer Verschiebung der circadianen Rhythmik. Ebenso wurde auch von Magrini und Mitarbeiter (124) nach 1-wöchiger Behandlung mit zuletzt 3 x 0,1 mg Lisurid ein statistisch signifikanter Anstieg des Cortisols um 26 % bei erhöhtem, nicht signifikantem ACTH-Anstieg berichtet.

Wir sahen im Gegensatz hierzu in unserem Kollektiv insgesamt keinen sekretionssteigernden Effekt von Lisurid auf das Cortisol. Die durchschnittlich mittelschwere Ergometerbelastung führte bei unserem Kollektiv unter Placebogabe zu einem unterschiedlichen Cortisolverhalten mit einem im Median schwachen Anstieg. Nach Literaturangaben kann erst ab Belastungen, die 60 % der maximalen O_2-Aufnahme übersteigen,mit nennenswerten Anstiegen des Cortisols gerechnet werden (34). Das Cortisolverhalten ist stark abhängig von Art, Intensität und Dauer der Belastung. Besser Trainierte zeigten auffälligerweise unter gleicher relativer Belastung höhere Cortisolspiegel (33, 67, 68). Wir konnten dies allerdings in unserem Kollektiv nicht bestätigen. Nach Lisuridgabe fiel der belastungsinduzierte Anstieg

---

[1]Die ACTH-Bestimmung birgt zahlreiche Probleme in sich. Dies hängt vor allem mit der niedrigen Plasmakonzentration von ACTH, seiner schnellen Inaktivierung durch proteolytische Enzyme schon nach kurzer Exposition bei Raumtemperatur sowie der Bindung an Glasoberflächen und der mangelnden Verfügbarkeit von Antiseren mit hoher Affiität zusammen (100).

- bezogen auf den Lisurid-Ausgangswert vor Belastung - vor allem in der frühen Belastungsphase etwas deutlicher aus als unter Placebo ($p < 0,05$).

Wie bereits diskutiert, lassen sich die in unserer Studie beobachteten Befunde einer geringen Hyperglykämie und höherer Insulinspiegel bei der nach Lisurid nahezu unbeeinflußten Cortisolsekretion nicht als Cortisoleffekt interpretieren. Eine gesteigerte Cortisolsekretion verschlechtert bekanntlich die Insulinempfindlichkeit und Glucosetoleranz (102). Umgekehrt ergeben sich auch keine schlüssigen Belege dafür, daß die nach Lisurid unter Belastung etwas stärker abfallenden Blutglucosespiegel den steileren Belastungsanstieg des Cortisols bewirkt haben. So ist aus Versuchen bei insulininduzierter Hypoglykämie bekannt, daß der Cortisolanstieg mit einer Latenz von ca. 30 Minuten nach der Hypoglykämie auftritt (53, 100).

Erwähnt sei, daß an beiden Versuchstagen das Cortisolverlaufsprofil in der Beobachtungszeit von 6.30 Uhr bis 10.50 Uhr den im Rahmen der circadianen Rhythmik bekannten Abfall in den Vormittagsstunden nach einem frühmorgendlichen Peak entsprach (62, 100). Schwankungen innerhalb der Tagesrhythmik sind durch die intermittierende, episodische Sekretion des Cortisols mit dazwischengeschalteten längeren Pausen zu erklären (188).

Im übrigen sind neben der erwähnten körperlichen Belastung eine Vielzahl spezifischer und unspezifischer Stimuli, insbesondere auch psychische Faktoren in der Lage, die Cotisolsekretion zu steigern (41). So sahen wir als auffälligen Befund nach Lisuridgabe bei einem Patienten einen überschießenden Cortisolanstieg über die Belastung hinaus, bei dem es sich wahrscheinlich um eine ausgeprägte Streßreaktion gehandelt hat, da dieser Patient die Ergometerbelastung nach Lisuridgabe als besonders unangenehm empfand. Ein weiterer Patient bot im Zusammenhang mit der bei ihm als bekannter Lisuridnebenwirkung aufgetretenen Übelkeit mit nachfolgendem Erbrechen ebenfalls eine anhaltende Cortisolsekretionssteigerung.

5. Zusammenfassung

Untersucht wurde der Einfluß des Dopaminagonisten Lisurid auf das Blutdruckverhalten und den Stoffwechsel von 13 Patienten mit milder bis mäßiggradiger essentieller Hypertonie in Ruhe und unter fahrradergometrischer Belastung. Die Patienten (12 Männer und 1 Frau) erhielten im Anschluß an eine einwöchige Placebogabe Lisurid in einer Dosierung von 3 x 0,15 mg. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen wurde ein einschleichendes Dosierungsschema gewählt. Am Ende der Placebophase und der vierwöchigen Medikamentenphase wurden die Patienten mit 50 Watt beginnend und um 10 Watt pro Minute steigernd bis zum Erreichen einer Herzfrequenz von 130/Minute über insgesamt 15 Minuten fahrradergometrisch belastet. Vor, während und nach der Belastung wurden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen sowie Blutproben zur Bestimmung von Prolaktin, HGH, Cortisol, Insulin, FFS, FG, Glucose und Laktat zu 10 verschiedenen Zeitpunkten entnommen.

11 Fälle konnten kollektiv ausgewertet werden, als Einzelfälle wurde Patient Nr. 12 wegen ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen nach Medikamenteneinnahme am Untersuchungstag sowie die einzige weibliche Patientin dargestellt (Patient Nr. 13). Bis auf leichte Kopfschmerzen und leichte Kribbelparästhesien wurden keine weiteren Nebenwirkungen beobachtet.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Lisurid in dem hier untersuchten Kollektiv essentieller Hypertoniker nur eine schwache antihypertensive Wirkung entfaltet.
Nach vierwöchiger Lisuridtherapie kam es gegenüber Placebo zu einer geringen und nur zu wenigen Beobachtungszeitpunkten statistisch signifikanten durchschnittlichen Senkung des systolischen und diastolischen Ruheblutdruckes von etwa 4 % im Liegen, im Stehen war der Blutdruck nicht signifikant abgesenkt. Unter Belastung wurde der Blutdruck systolisch um maximal 8,5 % und diastolisch um maximal 7 % gesenkt, ohne daß hierfür statistische Signifikanz bestand. Die Ruheherzfrequenz im Liegen und Stehen und die Belastungsherzfrequenz bei vorgegebener Be-

lastung wurden um etwa 4 % gesenkt (statistisch nicht signifikant).

Parallel dazu sahen wir eine starke Suppression der Prolaktinspiegel auf durchschnittlich 50 % der Werte vor Therapie. Diese Prolaktinsuppression hielt auch während der ergometrischen Belastung an. Eine Hyperprolaktinämie war vor Therapie bei keinem unserer Patienten nachweisbar. Ob die Blutdrucksenkung mit der starken Prolaktininhibition zusammenhängt, bleibt aufgrund unserer Ergebnisse unklar, da insbesondere keine Bestimmung der Natriumurinausscheidung als Hinweis auf einen renalen Angriffspunkt der Substanz vorgenommen wurde.

Hinsichtlich der hämodynamischen Ergebnisse kann vermutet werden, daß der gut gesicherte zentrale Dopaminagonismus der Substanz auch ursächlich für die beobachteten schwachen kardiovaskulären Effekte verantwortlich ist. Zudem entfaltet Lisurid möglicherweise auch eine Wirkung auf periphere vasculäre und/oder neuronale Dopamin-Rezeptoren. Als blutdruckwirksam könnte sich hier vor allem eine Hemmung der peripheren nervalen Noradrenalinfreisetzung über die Erregung präsynaptischer dopaminerger Rezeptoren erweisen. Die bekannte, schwach alphablockierende Wirkung von Lisurid in höherer Dosis ist wahrscheinlich nur von geringer Bedeutung für die Kreislaufeffekte.

Neben der von anderen Patientenkollektiven her bekannten, ausgeprägten Prolaktinsuppression durch Lisurid sahen wir folgende weitere Effekte auf den Stoffwechsel und die endokrine Sekretion:
Die HGH-Basalsekretion wurde unter Lisurid nicht statistisch signifikant beeinflußt. Nach Einnahme der morgendlichen Testdosis am Untersuchungstag kam es dann bei einem Teilkollektiv von mindestens 4 Patienten zu einer auffälligen, überschießenden HGH-Ausschüttung. Diese setzte eindeutig vor der ergometrischen Belastung ein und war bis ca. 3 Stunden nach Tabletteneinnahme nachweisbar. Für unser gesamtes Kollektiv fanden wir, bezogen auf die Medianwerte, nach Lisurid eine zu den meisten Beobachtungszeitpunkten statistisch signifikant gesteigerte HGH-Ausschüttung. Eine geringe HGH-Sekretionssteigerung ergab sich bei

den Flächenberechnungen insgesamt bei 9 von 11 Patienten und bei Patientin Nr. 13. Für das Teilkollektiv mit überschießender HGH-Sekretion konnte in einer 2. Untersuchung bei Einmalgabe von Lisurid gegenüber Placebo zumindest bei 3 Patienten eine medikamenteninduzierte HGH-Ausschüttung erneut belegt werden. Der Effekt war hier allerdings deutlich geringer ausgeprägt. Bei der HGH-Sekretionssteigerung könnte es sich um einen dosisabhängigen Effekt handeln, da unsere Patienten mit überschießender HGH-Antwort durchschnittlich ein geringeres Körpergewicht aufwiesen. Im übrigen ist die Ursache des entgegengesetzten Effektes von Lisurid auf das Prolaktin- und HGH-Verhalten nicht klar.

Ein Einfluß auf die Cortisolsekretion war nicht feststellbar. Die Insulinbasalsekretion war nach Lisurid im Median geringfügig erhöht, ohne daß hierfür eine statistische Signifikanz bestand. Während der ergometrischen Belastung kam es nach Lisuridgabe zu einer deutlichen, im Median zwischen 24 und 58 % erhöhten Insulinsekretion ($p < 0{,}05$ zum Zeitpunkt 3, 4 und 6). Die erhöhten Insulinkonzentrationen unter Lisuridgabe könnten auf die schwach alpha-adrenolytische Wirkweise der Substanz sowie auf die dopaminagonistische Wirkung nicht nur auf zentrale, sondern auch auf periphere Dopaminrezeptoren zurückgehen.

Als Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels wurden die Glucose und das Laktat, als Maß des Fettstoffwechsels das freie Glycerin und die freien Fettsäuren untersucht. Trotz der teilweise deutlichen Steigerung der Insulinsekretion waren auffälligerweise die Glucose- und Laktatspiegel bei den meisten Patienten geringfügig erhöht, ohne daß hierfür allerdings eine statistische Signifikanz bestand. Dieses Verhalten ist schwer zu interpretieren und könnte auf eine gesteigerte Insulinresistenz unter Lisurid hinweisen.

Deutlicher waren die Effekte von Lisurid auf den Fettstoffwechsel. Während die basalen Konzentrationen des freien Glycerins und der freien Fettsäuren als Maß der Lipolyse nicht statistisch signifikant verändert waren, zeigte sich unter Be-

lastung eine deutliche Hemmung der Mobilisierung des Depotfetts. Dabei waren die FFS-Spiegel um maximal 22 % und das freie Glycerin maximal um 23,2% gesenkt. Unsere Ergebnisse waren während der Ergometrie für die freien Fettsäuren und zum Zeitpunkt 5 und 6 nach Belastung für beide Parameter statistisch signifikant ($p < 0,05$). Das Verhalten der Lipolyseparameter kann einerseits als Insulineffekt interpretiert werden, das bekanntlich der stärkste Lipolysehemmer ist und in unserer Untersuchung während und nach Ergometrie erhöht war. Andererseits könnte es sich - wie bereits für die erhöhte Insulinausschüttung selbst und die Kreislaufeffekte angenommen - um einen dopaminagonistischen, peripheren Effekt von Lisurid auf nervale, postsynaptische dopaminerge Rezeptoren mit Verminderung der Freisetzung des die Lipolyse steigernden Noradrenalins handeln.

Unsere Ergebnisse belegen zusammenfassend die dopaminagonistische Wirkung von Lisurid in unserem Kollektiv essentieller Hypertoniker, ohne daß wir klinisch bedeutsame Effekte auf den Blutdruck und die Herzfrequenz feststellen konnten. Die Substanz ist aufgrund unserer Ergebnisse nicht als Antihypertensivum geeignet. Allerdings wäre zu klären, ob Lisurid bei Hypertonikern mit nachgewiesener Hyperprolaktinämie oder bei solchen Patienten den Blutdruck bedeutsam senkt, die bisher unter alleiniger Behandlung mit prolaktinsekretionssteigernden Pharmaka, wie Clonidin und Methyldopa nicht ausreichend antihypertensiv eingestellt sind. Der schwache, blutdrucksenkende Effekt von Lisurid könnte sich auch bei der Behandlung von Patienten mit Hyperprolaktinämie verschiedener Ursache als Vorteil erweisen, wenn gleichzeitig erhöhte Ausgangsblutdruckwerte vorliegen. Die Ergebnisse zum Verhalten der Stoffwechselparameter und der endokrinen Sekretion lassen vermuten, daß Lisurid neben seinem zentralen Angriffspunkt auch peripher dopaminagonistisch an vasculären und nervalen Dopaminrezeptoren wirkt.

6. Literaturverzeichnis

1. Abe, K., H. Aoyagi, M. Yasujima, S. Miyazaki, T. Kusada, M. Seino, Y. Otsuka, N. Irokawa, S. Chiba, Y. Sakurai, K. Saito, K. Yoshinaga:
Interaction of dopamine, methyldopa and reserpine in the sympatho-adrenal system of essential hypertension.
Clin. Sci. Mol. Med. 51: 461, 1976

2. Ahlquist, R.P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153: 586-600, 1948

3. Barnett, A.H., J.W. Fiore:
Hypotensive effects of apomorphine in anaesthetized cats.
Eur. J. Pharmacol. 15: 206, 1971

4. Barnett, A.H., C. Chapman, K. Gailer, C.J. Hayter:
Effect of bromocriptine on maturity onset diabetes.
Postgrad. med. J. 56: 11-14, 1980

5. Belcastro, A.N., A. Boneu:
Lactic acid removal rates during controlled and uncontrolled recovery exercise.
J. appl. Physiol. 39 (6), 932-936, 1975

6. Berde, B., H.O. Schild:
Ergot alkaloids and related compounds.
Handbook of experimental pharmacology, Vol. 49, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

7. Bergmann, K.:
Lysenyl in the treatment of headaches in hypertonic patients.
Records of the research institute for pharmacy and biochemistry, Prague 1967; zit. n. Podvalová, I., A. Dlabač.
Lysenyl, a new antiserotonin agent.
Res. clin. stud. headache, 3: 325-334, 1972

8. Berle, P., E. Finsterwalder, M. Apostolakis:
Comparative studies on the effect of human growth hormone, human prolactin and human placental lactogen on lipid metabolism.
Horm. Metab. Res. 6: 347-350, 1974

9. Biamino, G., B. Wittke-Rose, J. Nöring, H.-J. Wessel:
Direkte Wirkung von Dopamin auf den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 40: 174-179, 1974

10. Birkhäuser, M., A. Riondale, M.B. Vallotton:
Bromocriptine - induced modulation of plasma aldosterone reponse to acute stimulations.
Acta endocr. 91: 294-302, 1979

11. Blackard, W.G., S.A. Heidingsfelder:
Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion.
J. clin. Invest. 47: 1407, 1968

12. Bloom, S.R., P.M. Daniel, D.I. Johnston, O. Ogawa, O.E. Pratt:
Changes in glycagon - level associated with anxiety or stress.
Psychol. Med. 2: 426, 1972

13. Bock, K.D., D. Welzel, H.J. Dennler:
Co-Dergocrinmesylat bei älteren Hypertonikern.
Münch. med. Wschr. 124: 1095-1098, 1982

14. Bohnet, H.G., J.P. Hanker, R. Horowski, E.J. Wickings, H.P.G. Schneider:
Suppression of prolactin secretion by lisuride throughout the menstrual cycle and in hyperprolactinaemic menstrual disorders.
Acta endocr. 92: 8-19, 1979

15. Boyd, A.E., H.P.E. Lebovitz, J.B. Pfeifer:
Stimulation of human growth hormone secretion by L -dopa.
New Engl. J. Med. 283: 1425, 1970

16. Brühl, W., J. Adlung, R. Marquardt, H. Grazikowske:
Effects of dopamine and orciprenalin on human metabolism.
Z. Kardiol. 67: 265-267, 1978

17. Burner, T.W., P.E. Langley, E.T. Boyd, D.B. Bylund, B.B. Hoffman, M.D. Tharp, R.J. Lefkowitz, J.A. Garcia-Sainz, J.N. Fain:
Pharmacological characterization of adrenergic receptors in human adipocytes.
J. clin. Invest. 67: 467-475, 1981

18. Calne, D.B., A.D. Williams, A. Neophytides, C. Plotkin, J.G. Nutt, P.F. Teychenne:
Long-term treatment of parkinsonism with bromocriptine.
Lancet 1: 735-737, 1978

19. Camanni, F., F. Massara, L. Belforte, G.M. Molinatti:
Changes in plasma growth hormone levels in normal and acromegalic subjects, following 2 - br - α - ergocryptine.
J. clin. Endocrinol. Metab. 40: 363-366, 1975

20. Carruba, M.O., S. Ricciardi, E.E. Müller, P. Mantegazza:
New findings on the neuropharmacological control of food intake.
Pharm. Res. Com 12 (2), 599-606, 1980

21. Carruba, M.O., S. Ricciardi, E.E. Müller, P. Mantegazza:
Anorectic effect of lisuride and other ergot derivatives in the rat.
Europ. J. Pharmacol. 64: 133-141, 1980

22. Carruba, M.O., S. Ricciardi, J. Nereanu, M. Calogero, P. Mantegazza:
Effects of lisuride on body temperature of rats and rabbits: relation to microsomal biotransformation and dopaminergic receptor stimulation.
Psychopharmacology 70: 223-229, 1980

23. Checkley, S.A.:
Neuroendocrine tests of monoamine function in man: a review of basic theory and the application to the study of depressive illness.
Psychol. Med. 10: 35-53, 1980

24. Chen, C.L., Y. Amenomori, K.H. Lu, J.L. Voogt, J. Meites:
Serum prolactin levels in rats with pituitary transplants or hypothalamic lesions.
Neuroendocrinology 6: 220-227, 1970

25. Chiodini, P.G., A. Liuzzi, L. Botalla, G. Cremascoli, F. Silvestrine:
Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly.
J. clin. Endocrinol. Metab. 38: 200, 1974

26. Chiodini, P.G., A. Liuzzi, G. Verde, R. Cozzi, F. Silvestrini, M.T. Marsili, R. Horowski, F. Passerini, G. Luccarelli, P.G. Borghi:
Size reduction of a prolactin secreting adenoma during long-term treatment with the dopamine agonist lisuride.
Clin. Endocr. 12: 47-51, 1980

27. Clark, B.J., G. Scholtysik, E. Flückiger:
Cardiovascular actions of bromocryptine.
Acta endocr. Suppl. 216, 88: 75-81, 1978

28. Clauss, G., H. Ebner:
Grundlagen der Statistik.
Verlag Harri Deutsch, Frankfurt a. Main, Zürich 1969

29. Conrad, V., H. Brunnengraber, R. van Roux, A. Deschaepdruver, E. Moermans, J.R.M. Franckson:
Influence of muscular exercise on glucose regulation.
Biochem. of exercise Med. and Sport 3: 114, 1969

30. Cuche, J.L., O. Kuchel, A. Barbeau, J. Genest:
Urinary homovanillic acid, dopamine and norepinephrine excretion in patients with essential hypertension.
Can. Med. Assoc. J. 112: 443, 1975

31. Dale, H.H.:
On some physiological actions of ergotamine.
J. Physiol. 34: 163-206, 1906

32. Da Prada, M., E.P. Bonetti, H.H. Keller:
Induction of mounting behaviour in female and male rats by lisuride.
Neuroscience Letters 6: 349-353, 1977

33. Day, M.D., A.G. Roach:
Cardiovascular effects of dopamine after central administration into conscious cats
Brit. J. Pharmacol. 58, 505-515, 1976

34. Davies, C.T.M., J.D. Few:
Effect of exercise on adrenocortical function.
J. appl. Physiol. 35, 6: 887-891, 1972

35. De Cecco, L., G. Foglia, N. Ragni, P. Rossate, P.L. Venturini:
The effect of lisuride hydrogen maleate in the hyperprolactinaemia-amenorrhoea syndrome: clinical and hormonal responses.
Clin. Endocr. 9: 491-498, 1978

36. De Cecco, L., P.L. Venturini, N. Ragni, P. Rossato, C. Maganza, G. Gaggero, R. Horowski:
Effect of lisuride on inhibition of lactation and serum prolactin.
Brit. J. Obstet. Gyn. 86: 905-908, 1979

37. Delitala, G., J.A.H. Wass, W.A. Stubbs, A. Jones, S. Williams, G.M. Besser:
The effect of lisuride hydrogen maleate, an ergot derivate on anterior pituitary hormone secretion in man.
Clin. Endocr. 11: 1-9, 1979

38. Delitala, G., W.A. Stubbs, T. Yeo, A. Jones, G.M. Besser:
Inhibition of prolactin (PRL) secretion by lisuride hydrogen maleate (LHM) in-vitro. Evidence for a dopaminergic mechanism.
Acta endocr. Suppl. 225: 379, 1979

39. Dessypris, A., S.L. Karonen, H. Adlercreutz:
Marathon run: effects on plasma prolactin (PRL) and GH.
Acta endocr. Suppl. 225: 187, 1979

40. Duncombe, W.G.:
The colorimetric microdetermination of long chain fatty acids.
Biochem. J. 88, 7, 1963

41. Fehm, H.L., K.H. Voigt:
Psychoendokrinologie. In: Lehrbruch der psychosomatischen Medizin, T. von Uexküll (Hrsg) Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 149-169, 1979

42. Finch, L., A. Hersom:
Studies on the centrally mediated cardiovascular effects of apomorphine in the anaesthetized rat.
Brit. J. Pharmacol. 56: 366, 1975

43. Floersheim-Shachar, Y., P.J. Keller:
The effect of lisuride in hyperprolactinaemic states.
Gynecologic Endocrinology, Abstract 238, IX. World Congress of Gynecology and Obstetrics, Tokyo, 1979

44. Forth, W., D. Henschler, W. Rummel:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich, 1. Aufl., 1975

45. Frantz, A.G.:
Prolactin. In: Endocrinology, De Groot, L.J. (ed.), Grune and Stratton Inc., New York, San Franzisko, London, Vol. 1, 153-168, 1979

46. Franz, I.-W., F.W. Lohmann:
Ergometrische Untersuchungen zur zusätzlichen Beurteilung der antihypertensiven Therapie.
Verh. Dtsch. Des. Inn. Med. 83: 325-327, 1977

47. Franz, I.-W., F.W. Lohmann, G. Koch, L. Röcker:
Der Einfluß sogenannter kardioselektiver und nicht-kardioselektiver ß-Rezeptorenblocker auf den Stoffwechsel während ergometrischer Leistung bei Hypertoniepatienten.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 84: 813, 1978

48. Fredholm, B.B., J. Karlsson:
Metabolic effects of prolonged sympathetic nerve stimulation in canine subcutanous adipose tissue.
Acta physiol scand 80: 567, 1970

49. Fuder, H., E. Muscholl:
The effect of dopamine on the overflow of endogenous noradrenaline from the perfused rabbit heart evoked by sympathetic nerve stimulation.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 305: 109-115, 1978

50. Fujita, N., K. Saito, N. Yonehara, Y. Watanabe, H. Yoshida:
Binding of ^{3}H-Lisuride hydrogen maleate to striatal membranes of rat brain.
Life Sciences 25: 969-974, 1979

51. Fuxe, K., B.B. Fredholm, S.-O. Ögren, L.F. Agnati, T. Hökfelt, J.-A. Gustafsson:
Ergot drugs and central monoaminergic mechanisms: a histochemical, biochemical and behavioral analysis.
Federation Proc. 37: 2181-2191, 1978

52. Galbo, H., J.J. Holst, N.J. Christensen:
Glucagon and plasma catecholamine responses to graded and prolonged exercise in man.
J. appl. Physiol. 38 (1), 70-76, 1975

53. Garber, A.J., P.E. Cryer, J.V. Santiago, M.W. Haymond, A.S. Pagliara, D.M. Kipnis:
The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man.
J. clin. Invest. 58: 7-15, 1976

54. Gil-Ad, I., E. Topper, Z. Laron:
Oral clonidine as a growth hormone stimulation test.
Lancet II, 278-279, 1979

55. Glick, S.M., J. Roth, R.S. Yalow, S.A. Berson:
The regulation of growth hormone secretion.
Rec. Progr. Horm. Res. 21: 241, 1965

56. Gnudi, A., R. Lugari, M.G. Cavazzini:
Variation of blood glucose and serum growth hormone, prolactin and insulin in subjects with insulin-dependent diabetes.
Acta diabetologica latina, 14: 119, 1977

57. Goldberg, L.I.:
Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications.
Pharmacol. Rev. 24: 1-29, 1972

58. Goodman Gilman, A., L.S. Goodman, A. Gilman:
The pharmacological basis of therapeutics.
Macmillan Publishing Co. Inc. New York, 6. Aufl., 1980

59. Gopinathan, G., H. Teravainen, J.M. Dambrosia, C.D. Ward, J.H. Sanes, W.K. Stuart, E.V. Evarts, D.B. Calne:
Lisuride in parkinsonism.
Neurology 31 (4), 371-376, 1981

60. Gräf, K.-J., F. Neumann, R. Horowski:
Effect of the ergot derivative lisuride hydrogen maleate on serum prolactin concentrations in female rats.
Endocrinology 98: 598-605, 1976

61. Gräf, K.-J., R. Horowski, M.F. El Eltreby:
Effect of prolactin inhibitory agents on the ectopic anterior pituitary and the mammary gland in rats.
Acta endocr. 85: 267-278, 1977

62. Gräf, K.-J.:
Endokrinologische Differentialdiagnostik und Therapie des Hypo- und Hyperkortisolismus.
Allergologie 3: 247-255, 1980

63. Greenwood, F.C., J. Landon:
Growth hormone secretion in response to stress in man.
Nature 210: 540, 1966

64. Grobecker, H., R. Mies:
Über die Aktivität des sympathischen Nervensystems beim hohen Blutdruck: Wirkungen von Pindolol und Co-dergocrinmesilat. In: Hochdrucktherapie im Alter mit Hydergin: Neue Gesichtspunkte, K.D. Bock (Hrsg.), Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 95-102, 1983

65. Hardt, W., M. Schmidt-Gollwitzer, R. Horowski:
Suppression of lactation with lisuride.
Gynecol. obstet. Invest. 10: 95-105, 1979

66. Hardt, W., M. Schmidt-Gollwitzer, R. Horowski:
Untersuchungen zur Beeinflussung der Prolaktinsekretion im Wochenbett durch Lisuridhydrogenmaleat.
Arch. Gynecol, 228 (1-4), 585-586, 1979

67. Hartley, L.H., J.W. Mason, R.P. Hogan, L.G. Jones, T.A. Kotchen:
Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training.
J. appl. Physiol. 33 (5), 602-606, 1972

68. Hartley, L.H., J.W. Mason, R.P. Hogan, L.G. Jones, T.A. Kotchen, E.H. Mougey, F.E. Wherry, L.L. Pennington, P.T. Ricketts:
Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training.
J. appl. Physiol. 33 (5), 607-610, 1972

69. Heise, A.:
Hypotensive action by central α-adrenergic and dopaminergic receptor stimulation. In: New antihypertensive drugs. Scriabine, A., C.S. Sweet (eds.). Spectrum Publications Inc. New York 1976

70. Herrmann, W.M., R. Horowski, K. Dannehl, U. Kraner, K. Lurati:
Clinical effectiveness of lisuride hydrogen maleate: a double-blind trial versus methysergide.
Headache 17: 54-60, 1977

71. Herrmann, W.M. et al.
Unveröffentlichte Studie. In: Information on lisuride, Schering AG, Special Research Project Group, Dr. R. Horowski, Berlin, 1978

72. Herrmann, W.M., M. Kristof, M. Sastre, Y. Hernandez:
Preventive treatment of migraine headache with a new isoergolenyl derivative.
J. Int. Med. Res. 6: 476-482, 1978

73. Hess, W., J.B. Brückner, J. v. Faber du Faus, D. Schmidt, J. Tarnow:
Hämodynamische Wirkungen von Dobutamin und Dopamin bei Pat. mit koronarer Herzkrankheit.
Anaesthesist 28: 316-321, 1979

74. Hökfelt, T., K. Fuxe:
Effects of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons.
Neuroendocrinology 9: 100, 1972

75. Hökfelt, B.:
Sympathetic amines, renin and blood pressure.
Acta endocr. Suppl. 216 (88), 67-74, 1978

76. Holmberg, S., W. Serzysko, E. Varnauskas:
Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease.
Acta med. scand. 190, 465-480, 1971

77. Horowski, R., F. Neumann, K.-J. Gräf:
Influence of apomorphine hydrochloride, dibutyryl-apomorphine and lysenyl on plasma prolactin concentrations in the rat.
J. Pharm. Pharmacol. 27: 532-533, 1975

78. Horowski, R., H. Wachtel:
Direct dopaminergic action of lisuride hydrogen maleate, an ergot derivative, in mice.
Europ. J. Pharmacol. 36: 373-383, 1976

79. Horowski, R., K.-J. Gräf:
Influence of dopaminergic agonists and antagonists on serum prolactin concentration in the rat.
Neuroendocrinology 22: 273-286, 1976

80. Horowski, R., H. Wendt, K.-J. Gräf:
Inhibition of basal and stimulated prolactin secretion by lisuride in humans.
Acta endocr. Suppl. 212, 56, 1977

81. Horowski, R.:
Differences in the dopaminergic effects of the ergot derivatives bromocryptine, lisuride and d-LSD as compared with apomorphine.
Europ. J. Pharmacol. 51: 157-166, 1978

82. Horowski, R., H. Wachtel:
Pharmacological effects of lisuride in rodents mediated by dopaminergic receptors: Mechanism of action and influence of chronic treatment with lisuride.
Wenner-Gren Center International Symposium Series, (Pergamon Press), Stockholm, 1978

83. Horowski, R., H. Wendt, K.-J. Gräf:
Prolactin-lowering effect of low doses of lisuride in man.
Acta endocr. 87: 234-240, 1978

84. Horowski, R., C. Riedel, C. Laudahn:
Lisuride-induced mounting behaviour in rats - an important new tool for the investigation of sexual behaviour.
XI. International Congress of the International Society of Psychoneuroendocrinology, Florence 1980

85. Horrobin, D.F., P.G. Burstyn, I.J. Lloyd, N. Durkin, A. Lipton, K.L. Muiruri:
Actions of prolactin on human renal function.
Lancet II, 352, 1971

86. Horrobin, D.F., W. Nowaczynski, F.H. Messerli:
Plasma prolactin: effect of posture in hypertensive patients.
New Engl. J. Med. 292: 318, 1975

87. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group:
Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension.
J. Amer. med. Ass. 242: 2562-2671, 1979

88. Imura, H., Y. Kato, M. Ikeda, M. Morimoto, M. Yawata:
Effect of adrenergic blocking or stimulating agents on plasma growth hormone, immunoreactive insulin and blood free fatty acids in man.
J clin Invest 50: 1069-1079, 1971

89. Itil, T.M., W.M. Herrmann, S. Akpinar:
Prediction of psychotropic properties of lisuride hydrogen maleate by quantitative pharmaco-electroencephalogram.
Int. J. Clin. Pharmacol. 12: 221-233, 1975

90. Jöbsis, F.F., W.N. Stainsby:
Oxidation of NADH during contractions of circulated mammalian skeletal muscle.
Resp. Physiol. 4: 292, 1968

91. Johnstone, E.C., I.N. Ferrier:
Neuroendocrine markers of CNS drug effects.
Br.J.clin.Pharmac.10: 5-21, 1980

92. Kebabian, J.W.:
Multiple classes of dopamine receptors in mammalian central nervous system: The involvement of dopamine-sensitive adenyl cyclase.
Life sciences 23: 479-484, 1978

93. Kebabian, J.W., P.R. Kebabian:
Lergotrile and lisuride: In vivo dopaminergic agonists which do not stimulate the presynaptic dopamine autoreceptor.
Life sciences 23: 2199-2204, 1978

94. Kehr, W.:
Effect of lisuride and other ergot derivatives on monoaminergic mechanisms in rat brain.
Europ. J. Pharmacol. 1: 261-273, 1977

95. Kehr, W., W. Speckenbach:
Effect of lisuride and LSD on monoamine synthesis after axotomy or reserpine treatment in rat brain.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 301: 163-169, 1978

96. Keller, H.H., M. Da Prada:
Central dopamine agonistic activity and microsomal biotransformation of lisuride, lergotrile and bromocriptine.
Life sciences 24: 1211-1222, 1979

97. Kuchel, O., N.T. Buu, T. Unger:
Dopamine-sodium relationship: is dopamine a part of the endogenous natriuretic system?
Contrib.Nephrol.13: 27, 1978

98. Kuchel, O., N.T. Buu, T. Unger, M. Lis, J. Genest:
Free and conjugated plasma and urinary dopamine in human hypertension.
J. clin. Endocrinol. Metab. 48: 425-429, 1979

99. Kolloch, R., K.O.Stumpe, M. Higuchi, H. Vetter, F. Krück:
Erhöhte Plasma-Prolaktin-Konzentration bei essentieller Hypertension: Index einer verminderten hypothalamischen Aktivität.
Klin. Wschr. 55: 1013, 1977

100. Krieger, D.T.:
Plasma ACTH and corticosteroids. In: Endocrinology, De Groot, L.J. (ed), New York, San Franzisko, London, Vol. 2, 1139-1156, 1979

101. Kuschinsky, G., H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbruch der Pharmakologie und Toxikologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 6. Aufl., 1974

102. Labhart, A.:
Clinical endocrinology.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974

103. Lal, S., C.E. de la Vega, T.L. Sourkes, H.G. Friesen:
Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in human serum.
J. clin. Endocrinol. Metab. 37: 719-724, 1973

104. Landgraf, R., M.M.C. Landgraf-Leurs, A. Weissmann, R. Hörl, K. von Werder, P.C. Scriba:
Prolactin: A diabetogenic hormone.
Diabetologika 13: 99-104, 1977

105. Lang, W., C. Bell, E.L. Conway, R. Padanyi:
Cutaneous and muscular vasodilatation in the canine hind limb evoked by central stimulation.
Circ. Res. 38: 560, 1976

106. Larson, B.A., T.L. Williams, U.J. Lewis, W.P. Vanderlaan:
Insulin secretion from pancreatic islets: effect of growth hormone and related proteins.
Diabetologica 15: 129-132, 1978

107. Leblanc, H., G.C.L. Lachelin, S. Abu-Fadil, S.S.C. Yen:
The effect of dopamine infusion on insulin and glucagon secretion in man.
J. clin. Endocrinol. Metab. 44: 196-198, 1977

108. Lew, J.Y., F. Hata, T. Ohashi, M. Goldstein:
The interactions of bromocriptine and lergotrile with dopamine and α-adrenergic receptors.
J. Neural. Transm. 41: 109-121, 1977

109. Lewis, M.J., A.H. Henderson:
hyperprolactinaemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension.
Lancet II, 562, 1977

110. Liebermann, A.N., M. Leibowitz, A. Neophytides, M. Kupersmith, S. Mehl, D. Kleinberg, M. Serby, M. Goldstein:
Pergolide and lisuride for parkinson's disease.
Lancet II, 1129-1130, 1979

111. Liebermann, A.N., A. Neophytides, M. Leibowitz, M. Kupersmith, V. Pact, R. Walker, N. Zasorin, A. Googold, M. Goldstein:
The use of two new dopamine agonists: Pergolide and lisuride in parkinson disease.
Northern European Symposium on parkinson's disease, Helsinki, Nov. 1979

112. Liuzzi, A., P.G. Chiodini, G. Opizzi, L. Botalla, G. Verde, L. De Stefano, G. Colussi, K.-J. Gräf, R. Horowski:
Lisuride hydrogen maleate: Evidence for a long lasting dopaminergic activity in humans.
J. clin. Endocrinol. Metab. 46: 196-202, 1978

113. Liuzzi, A., P.G. Chiodini, G. Verde, R. Cozzi, L. Botalla, E. Rainer, R. Horowski:
Effectiveness of the dopamine agonist lisuride in the treatment of acromegaly and pathological hyperprolactinemic states.
J. Endocr. Invest. 4: 405-414, 1980

114. Liuzzi, A., P.G. Chiodini, G. Verde, R. Cozzi, L. Botalla, F. Sivestrini, R. Horowski:
Medical treatment of acromegaly.
Proceedings of the VII. Int. Congr. Endocrinol.,Melbourne, 1980

115. Lockett, M.F.:
A comparison of the direct renal actions of pituitary growth and lactogenic hormones.
J. Physiol. 181, 192, 1965

116. Loew, D.M., E.D. van Deusen, W. Meier-Ruge:
Effects on the central nervous system in ergot alkaloids and related compounds. In: Ergot alkaloids and related compounds. Berde, B., H.O. Schild (eds.). Vol. 49, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

117. Lohmann, F.W.:
Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Beta-Rezeptoren-Blocker.
Klin. Wschr. 59: 49-57, 1981

118. Loos, D., K. Halbhübner, H. Herken:
Lisuride, a potent drug in the treatment of muscular rigidity in rats.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300, 195-198, 1977

119. Lorenzi, M., J.H. Karam, E. Tsalikian, N.V. Bohannon, J.E. Gerich, P.H. Forsham:
Dopamine during α- or β-blockade in man.
J. clin. Invest. 63: 310-317, 1979

120. Lucke, C., S. Gilke:
Experimental modification of the sleep-induced peak of growth hormone secretion.
J. clin. Endocrinol. Metab. 32: 729-736, 1971

121. MacLeod, R.M., J.E. Lehmeyer:
Studies on the mechanism of the dopamine mediated inhibition of prolactin secretion.
Endocrinology 94: 1077-1085, 1974

122. MacLeod, R.M.:
Influence of dopamine, serotonin and their antagonists on prolactin secretion.
Prog. reprod. Biol. Vol. 2, 54-68, Karger, Basel 1977

123. Magrini, G., J.R. Ebiner, P. Burckhardt:
Study on the relationship between plasma prolactin and androgen metabolism in man.
J. clin. Endocrinol. Metab. 43: 944-947, 1976

124. Magrini, G., H. Iselin, J.R. Ebiner, J.P. Felber:
New aspects of androgens, prolactin, and ACTH interaction in man.
Arch. Androl. 2: 141-155, 1979

125. Magrini, G., M. Gasperi, R.M. du Pau, P. Baumann, J.P. Felber:
Effects of chronic neuroleptic therapy on human PRL secretion and testicular function.
Arch. Androl. 6 (3), 219-228, 1981

126. Mannesmann, G., M. Haberey, B. Müller, H. Goedecke:
Pharmacological characterization of the cardiovascular activity of lisuridehydrogenmaleate.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Suppl. 308, Abstract 72, 1979

127. Meites, J.:
Hypothalamic control of prolactin secretion. In: Lactogenic hormones. Wolstenholme, G.E.W., J. Knight (eds.). Churchill Livingstone, Edinburg, London, 1972

128. Mellerowicz, H.:
Ergometrie. Grundriß der medizinischen Leistungsmessung. 2. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1975

129. Memo, M., M. Carruba, M. Trabucchi, P.F. Spano:
DA-receptors binding with ^{3}H-lisuride in the CNS.
XI International Congress of the International Society of Psychoneuroendocrinology, Florence, 1980 (Abstract book fondazione Giov. Lorenzini)

130. Modlinger, R.S., M. Gutkin:
Plasma prolactin in essential and renovascular hypertension.
J. Lab. Clin. Med. 91 (4), 693-697, 1978

131. Müller-Schweinitzer, E.:
Actions of co-dergocrine mesylate and its components at vascular smooth muscle.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 318, 225-233, 1982

132. Nilsson, A., B. Hökfelt:
Effect of bromocriptine on blood pressure, plasma and urinary catecholamines and plasma renin activity (PRA) in patients with acromegaly.
Acta endocr. Suppl. 212, 95, 1977

133. Nilsson, A., B. Hökfelt:
Effect of the dopamine agonist bromocriptine on blood pressure catecholamines and renin activity in acromegalics at rest, following exercise and during insulin induced hypoglycemia.
Acta endocr. Suppl. 216 (88), 83-96, 1978

134. Noel, G.I., H.K. Suh, J.G. Stone, A.G. Frantz:
Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress.
J. clin. Endocrinol. Metab. 35: 840-851, 1972

135. Nokin, J., M. Vekemans, M.L. Hermite, C. Robyn:
Circadian periodicity of serum prolactin concentration in man.
Br. Med. J. 3: 561-562, 1972

136. Peillon, F., F. Cesselin, D. Bression, N. Zygelman, A.M. Brandi:
In vitro effect of dopamine and L-Dopa on prolactin and growth hormone release from human pituitary adenomas.
J. clin. Endocrinol. Metab. 49: 737-741, 1979

137. Pieri, L., H.H. Keller, W. Burkhard, M. Da Prada:
Effects of lisuride and LSD on cerebral monoamine systems and hallucinosis.
Nature 272, 278-280, 1978

138. Pieri, M., R. Schaffner, W. Haefely:
Central dopamin-receptor stimulation by LSD and lisuride.
Experient 33 (6), 808, 1977

139. Pieri, M., R. Schaffner, L. Pieri, M. Da Prada, W. Haefely:
Turning in MFB-lesioned rats and antagonism of neuroleptic-induced catalepsy after lisuride and LSD.
Life sciences 22: 1615-1622, 1978

140. Podvalová, I., A. Dlabač:
Lysenyl, a new antiserotonin agent.
Res. clin. Stud. Headache, Vol. 3, 325-334, Karger, Basel 1972

141. Porte, D. jr.:
A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man.
J. clin. Invest. 46, 86, 1967

142. Porte, D. jr.:
ß-adrenergic stimulation of insulin release in man.
Diabetes 16, 150, 1967

143. Quigley, M.M.:
Die Rolle des Prolaktin in der menschlichen Fortpflanzung.
Extracta gynaekologica 3 (2), 99-112, 1979

144. Ramdohr, B., R. Schröder:
Hemmung der dopamin-induzierten arteriellen Hypoxämie durch Haloperidol.
Klin. Wschr. 51: 571, 1973

145. Ramdohr, B., R. Schröder:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin und Orciprenalin am gesunden Menschen. Muskeldurchblutung, Nierendurchblutung, Nierenfunktion.
Klin. Wschr. 50: 149, 1972

146. Rayfield, E.J., D.T. George, H.L. Eichner, T.H. Hsu:
L-Dopa stimulation of glucagon secretion in man.
New Engl. J. Med. 293: 589, 1975

147. Ripka, O., F. Malis:
Clinical pharmacology of lysenyl. In: Symposium on Ergot Alkaloids. Hradec u. Opavy (Hrsg.) Records of the Res. Inst. Pharm. Biochem., Prague 1965

148. Ripka, O.:
Lysenyl, a new antiserotonin agent in the treatment of hypertensive disease.
Records of the Res. Pharm. Biochem. Prague 1967

149. Rjosk, H.K., K. v. Werder:
Prolaktin.
Kurzmonographie Sandoz, Nürnberg 1980

150. Robertson, R.P., D. Porte jr.:
Adrenergic modulation of basal insulin secretion in man.
Diabetes 22, 1, 1973

151. Rogawski, M.A., G.K. Aghajanian:
Response of central monoaminergic neurons to lisuride: Comparison with LSD.
Life Sciences, Vol. 24: 1289-1298, 1979

152. Rothlin, E.:
The pharmacology of the natural and dihydrogenated alkaloids of ergot.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 2: 249-273, 1947

153. Rowell, L.:
Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress.
Physiol. Rev. 54: 75-159, 1974

154. Rubenstein, A.H.:
Insulin, Proinsulin and C-Peptide: Secretion, metabolism and regulation in health and disease. In: Endocrinology, De Groot, L.J. (eds.), New York, San Francisco, London, Vol. 1, 951-957, 1979

155. Sachs, D.G.:
Angewandte Statistik, 5. Aufl., Springer, Heidelberg, Berlin, New York, 1982

156. Schachter, M., J. Blackstock, J.P.R. Dick, R.J.D. George, C.D. Marsden, J.D. Parkes:
Lisuride in parkinson's disease.
Lancet II, 1129, 1979

157. Schachter, M., P. Bedard, A.G. Debono, P. Jenner, C.D. Marsden, P. Price, J.D. Parkes, J. Keenan, B. Smith, J. Rosenthaler, R. Horowski, R. Dorow:
The role of D-1 and D-2 receptors.
Nature 286, 157-159, 180

158. Schardt, F., H.-J. Demmler:
Behandlung des Hochdrucks im Alter mit Hydergin.
Therapiewoche 32: 4039-4047, 1982

159. Schering-AG:
Information on Lisuride (Lisuride hydrogenmaleate).
Special Research Project Group, Dr. R. Horowski, Berlin
1978

160. Schering-AG:
Studie 71, Pharmakokinetik von Lisurid, internes Dossier 1982

161. Schmidt-Gollwitzer, M., W. Hardt, R. Schmidt-Gollwitzer,
E. Michel, J. Neyinny-Stickel:
The effect of several sexual steroids, 2-bromo-ergocryptine
and lisuridehydrogenmaleate on the postopartum concentration
of serum prolactin and lactation.
Geburtsh. Frauenheilk. 37: 500, 1977

162. Shepard, R.J.:
Alive man.
Thomas, Springfield/Ill. 1972

163. Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie.
3. überarbeitete und erweiterte Aufl., Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1976

164. Smythe, G.A., P.J. Compton, L. Lazarus:
Serotonergic control of human growth hormone secretion:
the actions of L-dopa and 2-bromo-alpha-ergocryptine. In:
Growth hormone and related peptides. Pecile, A., E.E. Müller
(eds.), 222-225, Excerpta Medica, Amsterdam 1976

165. Söthe, W., H.G. Bohnet, J.P. Hanker, R. Horowski, E.J.
Wickings, E. Nieschlag, H.P.G. Schneider:
Prolactin (PRL) suppression by lisuride in normal and
female volunteers and in patients with hyperprolactinemic
hypogonadism.
Acta endocr. Suppl. 225, abstract 166, 1979

166. Somerville, B.W., W.H. Herrmann:
Migraine prophylaxis with lisuride hydrogen maleate - a
double blind study of lisuride versus placebo.
Headache 18 (2), 75-79, 1978

167. Starke, K., H.D. Taube, E. Borowski:
Presynaptic receptor system in catecholaminergic trans-
mission.
Biochem. Pharmacol. 26: 259, 1977

168. Stjärne, L., J. Brundin:
Affinity of noradrenaline and dopamine for neural α-re-
ceptors mediating negative feedback control of noradrenaline
secretion in human vasoconstrictor nerves.
Acta physiol. scand. 95: 89, 1975

169. Stumpe, K.O., R. Kolloch, M. Higuchi, F. Krück, H. Vetter:
Hyperprolactinemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension.
Lancet 2, 211, 1977

170. Sutton, J.R., N.L. Jones, C.J. Toews:
Growth hormone secretion in acid-base alterations at rest and during exercise.
Clin. Sci. Mol. Med. 50: 241-247, 1976

171. Tashjian, A.H., N.J. Borowski, D.K. Jensen:
Thyrotropin releasing hormone: Direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 43: 516, 1971

172. Tempone, A., E. Kesserü, R. Nicholson:
Effect of lisuride in the treatment of hyperprolactinemia and galactorrhea. Abstract 236.
XI World Congress of Gynecology and Obstetrics, Tokyo, October 1979

173. The Lancet:
What does prolactin do in man?
Lancet II, 234-235, 1979

174. Thorner, M.A.:
Dopamine is an important neurotransmitter in the antonomic nervous system.
Lancet I, 662-665, 1975

175. Thorner, M.A., S.M. Ryan, J.A.H. Wass, A. Jones, P. Bouloux, S. Williams, G.M. Besser:
Effect of dopamine agonist, lergotrile mesylate, on circulating auterior pituitary hormones in man.
J. clin. Endocrinol. Metab. 47: 372-378, 1978

176. Tolis, G., E.J. Pinter, H.G. Friesen:
The acute effect of 2-bromo-α-ergocryptine (CB-154) on anterior pituitary hormones and free fatty acids in man.
Int. J. Clin. Pharmacol. 12: 281-283, 1975

177. Ulm, G.:
Erweiterte therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms durch den Einsatz von Bromocriptin.
Nervenarzt 52: 116-120, 1981

178. Van Loon, G.R., M.J. Sole, J. Bain, J. Ruse:
Effects of bromocriptine on plasma catecholamines in normal men.
Neuroendocrinology 28 (6), 425-434, 1979

179. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects.
Circulation 45: 991-1004, 1972

180. Vinar, O.:
Report on experience with lysenyl.
Records of the Res. Inst. Pharm. Biochem., Prague 1962

181. Vizi, E.S., G. Pagatsa, A. Kaldor:
On sympathetic regulation of carbohydrate metabolism in the liver.
J. Pharm. Pharmacol. 17, 805, 1965

182. Völler, G.W.:
Langzeittherapie des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa.
ZFA 28: 1541-1548, 1979

183. Vojtechovský, M., E. Kuhn, E. Horacková:
Influence of lysenyl and desiril on the mental functions of healthy volonteers.
Activ. nerv. super. 5: 211, 1963

184. Volkman, P.H., L.I. Goldberg:
Lack of correlation between inhibition of prolactin release and stimulation of dopaminergic renal vasodilation.
The Pharmacologist 18, 130, 1976

185. Votáva, Z., I. Lamplová:
Antiserotonin activity of some ergolenyl and isoergolenyl derivatives in comparison with LSD and the influence of monoamine inhibition on this antiserotonin effect. In: Neuropsychopharmacology. Rothlin, E. (ed.), Elsevier, Amsterdam, Vol. II, 68, 1961

186. Wahren, J.:
Metabolic adaption to physical exercise in man. In: Endocrinology. De Groot, L.J. (ed.), Grune and Stratton Inc., New York, San Francisco, London, Vol. 3, 1911-1926, 1979

187. Walters, J.R., M.D. Baring, J.M. Lakoski:
Effects of dopamine agonists on dopaminergic unit activity. In: Catecholamines: Basic and clinical frontiers. Usdin, E., I.J. Kopin, J. Barchas (eds.), Pergamon Press, New York, Oxfort, Vol. I, 637-639, 1978

188. Weitzmann, E.D., D. Fukushima, C. Nogaine:
Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects.
J. clin. Endocrinol. Metab. 33: 14-22, 1971

189. von Werder, K., H.K. Rjosk:
Menschliches Prolaktin.
Klin. Wschr. 57: 1-12, 1979

190. William-Olsson, T., E. Fellenius, P. Björntorp, U. Smith:
Differences in metabolic responses to ß-adrenergic stimulation after propranolol or metaprolol administration.
Acta med. scand. 205, 201, 1979

191. Winkler, B., J. Rathgeb, R. Steele, N. Altszuler:
Effect of ovine prolactin administration on free fatty acid metabolism in the normal dog.
Endocrinology 88: 1349-1352, 1971

192. Woolf, P.D., L.A. Lee, W. Leebaw, D. Thompson, U. Lilavivathana, R. Brodows, R. Campbell:
Intracellular glucopenia causes prolactin release in man.
J. clin. Endocrinol. Metab. 45: 377-383, 1977

193. Ziegler, M.G., C.R. Lake, J.H. Wood, B.R. Brooks, M.H. Ebert:
Relationship between norepinephrine in blood and cerebrospinal fluid in the presence of a blood-cerebrospinal fluid barrier for norepinephrine.
J. Neurochem. 28: 677-679, 1976

194. Ziegler, M.G., C.R. Lake, A.C. Williams, P.F. Teychenne, I. Shoulson, O. Steinsland:
Bromocriptine inhibits norepinephrine release.
Clin. Pharmacol. Ther. 25: 137-142, 1978

195. Zikán, V., M. Semonský:
Mutterkornalkaloide XVI. Einige N-/D-6-Methyl-isoergolenyl-8/-,N-/D-6-Methylergolenyl-8-/- und N-/D-6-Methylergolin/I/-yl-8/-N'-substituierte Harnstoffe.
Collect. Czech. Chem. Commun. 25: 1922, 1960

Tabelle 1 a

Zeit (min)	Zeitpunkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	
0	1	135	140	145	145	125	135	160	135	140	130	150	130	150	140	9.74	138.7	
90	2	150	130	140	140	130	135	160	135	150	130	150	130	150	140.9	10.20	138.7	
100	3	190	170	210	175	160	180	180	210	210	200	200	170	180	189.5	17.67	190	
110	4	230	170	200	220	200	180	195	200	230	240	230	190	200	208.6	22.81	201.6	
120	5	140	140	140	140	125	130	150	100	130	120	170	120	150	135.0	17.74	138.1	
130	6	135	140	140	130	125	135	150	110	130	120	160	130	150	134.0	13.75	133.7	
150	7	130	140	140	150	120	130	160	110	120	125	160	120	140	135.0	16.58	131.2	
170	8	130	140	150	140	120	125	150	120	130	120	160	120	140	135.0	13.96	131.2	
200	9	140	135	140	140	120	130	155	120	130	120	160	120	140	135.4	13.50	135	
260	10	140	140	140	140	120	125	160	115	140	135	150	130	145	136.8	12.89	139	
Steh-HR		150	145	145	150	130	150	160	150	150	150	155	120	160	143.6	10.26	143.7	

Systolischer Blutdruck (mm Hg) im Liegen und Stehen nach Placebo

Tabelle 1 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	S	$\tilde{x}$	p
o	1	135	13o	14o	155	125	12o	155	125	13o	125	135	12o	15o	134.o	11.79	131.2	o.o44
9o	2	14o	13o	14o	14o	13o	11o	16o	13o	13o	13o	135	11o	165	134.o	12.oo	132	o.o43
1oo	3	22o	16o	19o	16o	18o	16o	19o	18o	17o	21o	165	17o	16o	18o.4	2o.54	178.7	n.s.
11o	4	23o	16o	17o	21o	19o	15o	21o	19o	21o	25o	18o	2oo	16o	195.4	3o.12	192.5	o.o59
12o	5	15o	13o	13o	13o	13o	11o	16o	12o	13o	14o	13o	12o	135	132.7	13.48	13o.8	n.s.
13o	6	14o	13o	14o	13o	13o	11o	16o	12o	12o	13o	13o	13o	135	13o.9	13.oo	13o	n.s.
15o	7	135	125	13o	14o	13o	11o	16o	12o	12o	14o	12o	12o	13o	13o.o	13.6o	128.7	n.s.
17o	8	13o	125	13o	14o	13o	11o	15o	12o	13o	13o	125	12o	125	129.o	1o.2o	129	n.s.
2oo	9	14o	125	13o	14o	13o	12o	16o	12o	14o	14o	125	1o5	135	133.6	11.85	131.2	n.s.
23o	1o	135	13o	13o	14o	13o	115	16o	14o	14o	135	13o	11o	135	135.o	1o.95	133.7	n.s.
Steh-RR		135	145	145	14o	13o	125	165	14o	145	135	14o	125	16o	14o.5	1o.35	14o	n.s.

Systolischer Blutdruck (mm Hg) im Liegen und Stehen nach Lisurid

Tabelle 1 c

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	
o	1	105	105	100	105	95	100	120	90	110	95	110	105	100	103.1	8.44	103.3	
90	2	110	100	105	100	100	100	115	100	110	95	110	100	100	104.0	6.25	102	
100	3	120	105	120	110	100	120	130	125	115	120	125	120	110	117.2	9.04	119.3	
110	4	110	100	115	130	100	110	130	110	120	130	125	110	105	116.3	11.42	115	
120	5	100	110	100	100	95	95	120	80	100	90	120	90	110	100.9	12.00	99.3	
130	6	105	105	100	100	95	100	120	85	100	90	120	90	110	101.8	10.78	100.6	
150	7	100	110	100	110	90	100	125	90	95	90	110	90	110	101.8	11.01	100	
170	8	100	105	100	100	90	95	120	90	100	85	120	95	110	100.4	11.28	99.3	
200	9	100	105	100	105	90	95	120	90	100	90	120	90	110	101.3	10.74	100	
260	10	100	110	100	105	95	100	120	90	105	95	110	100	105	102.7	8.47	101.(	
Stch-RR		100	105	100	110	95	105	120	95	110	100	110	100	110	104.5	7.56	103.7	

Diastolischer Bluldruck (mm Hg) im Liegen und Stehen nach Placebo

Tabelle 1 d

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
o	1	95	95	1oo	1o5	95	9o	12o	8o	1o5	95	95	9o	1oo	97.7	1o.o9	96	o.o28
9o	2	1o5	1oo	1oo	1oo	1oo	9o	12o	9o	11o	95	95	95	1o5	1oo.4	8.79	99.3	o.o75
1oo	3	12o	1o5	115	11o	1oo	1oo	13o	1oo	11o	12o	1oo	13o	1oo	11o.o	1o.24	1o8.7	o.o43
11o	4	12o	1o5	1o5	11o	1oo	9o	14o	1oo	115	12o	95	12o	1oo	1o9.o	14.11	1o6.2	n.s.
12o	5	11o	1o5	95	1oo	1oo	85	13o	8o	9o	95	9o	1oo	1oo	98.1	13.65	96.2	n.s.
13o	6	1o5	1oo	95	1oo	1oo	85	125	9o	9o	1oo	95	1oo	95	98.o	1o.51	98.1	n.s.
15o	7	1o5	1oo	95	1oo	1oo	85	13o	9o	95	1oo	9o	1oo	95	99.o	11.79	98.1	n.s.
17o	8	1oo	1oo	9o	1oo	1oo	9o	12o	9o	1oo	95	9o	1oo	95	97.7	8.7o	98.o	n.s.
2oo	9	1oo	95	9o	1oo	1oo	9o	12o	9o	11o	1oo	95	95	1oo	99.o	9.17	98.1	n.s.
26o	1o	1oo	1oo	95	1oo	1oo	9o	12o	9o	11o	95	95	9o	1oo	99.5	8.79	98.1	n.s.
Steh-RR		1oo	1oo	1oo	1o5	1oo	95	12o	9o	1o5	1o5	95	95	1o5	1o1.3	7.75	1oo.6	n.s.

Diastolischer Blutdruck (mm Hg) im Liegen und Stehen nach Lisurid

Tabelle 1 e

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	S	$\tilde{x}$	
o	1	115	117	112	123	1o5	112	133	1o5	12o	1o7	123	113	117	115.6	8.7o	115.o	
9o	2	123	11o	117	118	11o	112	13o	112	123	1o7	123	11o	117	116.8	7.25	117.o	
1oo	3	146	127	15o	132	12o	14o	147	153	147	157	15o	137	133	141.4	1o.65	146.o	
11o	4	15o	123	143	16o	133	133	152	14o	157	167	16o	137	137	147.o	13.8o	15o.o	
12o	5	113	12o	113	113	1o5	1o7	13o	87	11o	1oo	137	1oo	123	112.2	13.64	112.3	
13o	6	115	117	113	11o	1o5	112	13o	93	11o	1oo	133	1o3	123	112.5	11.65	112.o	
15o	7	11o	12o	113	123	1oo	11o	137	97	1o3	1o2	127	1oo	12o	112.9	12.58	11o.2	
17o	8	11o	117	117	113	1oo	1o5	13o	1oo	11o	97	133	1o3	12o	112.o	11.77	11o.4	
2oo	9	113	115	113	117	1oo	1o7	132	1oo	11o	1oo	133	1oo	12o	112.7	11.5o	112.4	
24o	1o	113	12o	113	117	1o2	1o8	133	98	117	1o8	123	11o	118	113.9	9.73	113.2	

Arterieller Mitteldruck (mm Hg) nach Placebo ($RR_m = RR_{diast.} + \frac{RR_{syst.} - RR_{diast.}}{3}$)

Tabelle 1 f

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
0	1	108	107	113	122	105	100	132	95	113	105	108	100	117	109.8	10.18	107.7	0.043
90	2	117	110	113	113	110	97	133	103	117	107	108	103	125	111.0	9.20	110.7	0.028
100	3	153	123	140	127	127	120	150	127	130	150	122	143	120	133.5	12.37	127.3	0.059
110	4	157	123	127	143	130	110	163	130	147	163	123	147	120	137.8	17.88	130.7	0.038
120	5	123	110	107	110	110	93	140	93	103	110	103	107	112	109.2	13.22	108.8	n.s.
130	6	117	110	110	110	110	93	137	100	100	110	107	110	108	109.4	11.28	109.4	n.s.
150	7	115	108	107	113	110	93	140	100	103	113	100	107	107	109.2	12.19	108.0	n.s.
170	8	110	108	103	113	110	97	130	100	110	107	112	107	105	109.0	8.57	109.6	n.s.
200	9	113	105	103	113	110	100	133	100	120	113	105	98	112	110.4	9.76	110	n.s.
260	10	112	110	107	113	110	98	140	107	120	107	107	97	112	111.9	10.73	109.7	n.s.

Arterieller Mitteldruck (mm Hg) nach Lisurid

Tabelle 2 a

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	
o	1	63	84	98	48	72	68	74	76	64	66	68	68	78	71.o	12.7	68.3	
9o	2	62	81	97	44	67	63	74	72	6o	69	68	68	81	68.8	13.3	68.o	
1oo	3	1o9	13o	136	84	114	129	116	139	11o	1o2	114	113	139	116.6	16.1	114.3	
11o	4	135	126	136	116	132	13o	131	15o	13o	13o	125	129	145	131.o	8.3	13o.3	
12o	5	72	95	1o2	59	83	82	94	116	75	85	83	93	88	86.o	15.4	83.3	
13o	6	74	9o	1o5	58	81	78	88	1o1	72	82	8o	88	86	82.6	13.2	81.o	
15o	7	66	89	91	55	76	77	83	9o	67	79	73	76	87	76.9	11.3	77.o	
17o	8	65	79	112	52	74	72	75	92	64	74	71	82	76	75.5	15.6	73.8	
2oo	9	8o	84	88	49	82	69	73	69	62	78	71	78	78	73.2	11.1	73.o	
26o	1o	72	88	92	53	8o	8o	74	72	72	72	72	78	88	75.2	1o.2	72.8	
Stehen		65	94	99	56	76	84	84	88	72	8o	8o	72	96	79.8	12.3	81.o	

Herzfrequenz (Schläge/min) nach Placebo im Liegen und Stehen

Tabelle 2 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
o	1	72	75	74	52	76	72	72	72	58	64	66	76	76	68.5	7.7	71.9	n.s.
9o	2	76	77	7o	48	68	69	69	56	58	64	6o	71	72	65.o	8.8	68.o	n.s.
1oo	3	132	113	123	8o	118	13o	111	125	98	1o1	112	1o8	12o	113.o	15.4	113.o	n.s.
11o	4	143	124	111	126	125	12o	126	124	124	124	12o	125	13o	124.3	7.6	124.1	n.s.
12o	5	91	89	81	6o	83	92	89	78	68	84	85	82	82	81.8	9.9	84.o	n.s.
13o	6	91	87	8o	59	85	9o	86	64	79	78	71	74	74	79.1	1o.5	8o.6	n.s.
15o	7	84	83	76	53	78	89	84	67	66	78	67	81	72	75.o	1o.6	77.8	n.s.
17o	8	8o	84	87	51	76	81	8o	64	64	82	64	79	72	73.9	11.3	79.8	n.s.
2oo	9	84	73	78	55	81	73	74	66	68	83	65	71	68	72.7	8.8	73.3	n.s.
26o	1o	76	8o	88	55	82	76	76	72	64	76	64	72	72	73.5	9.4	75.8	n.s.
Stehen		76	88	99	6o	78	8o	84	76	72	76	8o	78	84	8o.8	1o.2	78.o	n.s.

Herzfrequenz (Schläge/min) nach Lisurid im Liegen und Stehen

Tabelle 3 a

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	S	$\tilde{x}$	
0	1	8505	11760	14210	6960	9000	9180	11840	10260	8960	8580	10200	8840	11700	9950	2013	9180	
90	2	9300	10530	13580	6160	8710	8505	11840	9720	9000	8970	10200	8840	12150	9683	1916	9300	
100	3	20710	22100	28560	14700	18240	23220	20880	29190	23100	20400	22800	19210	25020	22173	4131	22100	
110	4	31050	21420	27200	25520	26400	23400	25545	30000	29900	31200	28750	24510	29000	27308	3198	27200	
120	5	10080	13300	14280	8260	10375	10660	14100	11600	9750	10200	14110	11160	13200	11520	2092	10660	
130	6	9990	12600	14700	7450	10125	10530	13200	11110	9360	9840	12800	11440	12900	11072	2057	10530	
150	7	8580	12460	12740	8250	9120	10010	13280	9900	8040	9875	11680	9120	12180	10358	1883	9900	
170	8	8450	11060	16800	7280	8880	9000	11250	11040	8320	8880	11360	9840	10640	10211	2598	9000	
200	9	11200	11340	12320	6860	9840	8970	11315	8280	8060	9360	11360	9360	10920	9901	1737	9840	
260	10	10080	12320	12880	7420	10000	10000	11840	8280	10080	9720	10800	10140	12760	10311	1623	10060	

Druck-Frequenz-Produkt (mm Hg x min^{-1}) nach Placebo

Tabelle 3 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
0	1	9720	9750	10360	8060	9500	8040	11160	9000	7540	8000	8040	9420	11400	9149	1084	9000	0.062
90	2	10040	10010	9800	6720	8840	7590	11040	7280	7540	8320	8160	7840	11880	8720	1456	8320	0.050
100	3	9040	10080	9330	12800	12120	10800	12090	12500	10700	12120	10480	10360	13920	11665	1985	12090	n.s.
110	4	8290	9840	10870	6460	8750	8000	6460	8560	6040	8000	6160	5000	10800	7406	1776	8750	0.041
120	5	10650	11570	10530	7800	10790	10120	14240	9360	8840	11760	11050	9840	11070	10883	1921	10790	n.s.
130	6	12740	11310	11200	7670	11050	9900	13760	7680	9480	10140	9230	9620	9990	10378	1898	10140	n.s.
150	7	11340	10375	9880	7420	10140	9790	13440	8040	7920	10920	8040	9720	9360	9755	1808	9880	n.s.
170	8	10400	10500	11310	7140	9880	8910	12000	7680	8320	10660	8000	9480	9000	9527	1603	9880	n.s.
200	9	11760	9125	10140	7700	10530	8760	11840	7920	9520	11620	8125	7455	9180	9731	1558	9520	n.s.
260	10	10260	10400	11440	7700	10660	8740	12160	10080	8960	10260	8320	7920	9720	9907	1348	10225	n.s.

Druck-Frequenz-Produkt (mm Hg x min^{-1}) nach Lisurid

Tabelle 4 a

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	S	$\tilde{x}$	
o	1	89	93	83	82	1o7	91	97	1o9	87	89	93	112	91	92.72	8.71	91.o	
9o	2	87	96	8o	82	1o3	91	96	94	87	83	87	123	86	89.63	7.o4	87.33	
1oo	3	84	96	77	8o	1o1	74	96	92	87	83	86	123	83	86.9o	8.52	86.oo	
11o	4	87	82	83	89	1o5	89	94	1oo	89	8o	86	121	86	89.45	7.6o	88.66	
12o	5	87	86	84	93	1o8	84	8o	112	8o	74	91	123	77	89.oo	11.66	86.oo	
13o	6	88	94	78	9o	1o3	89	91	112	91	8o	93	124	69	91.72	9.46	9o.75	
15o	7	88	9o	77	9o	1o3	83	96	1o4	89	87	96	124	84	91.18	8.o8	89.75	
17o	8	87	93	8o	86	1o3	88	96	1oo	88	84	94	124	87	9o.81	7.o1	88.25	
2oo	9	86	94	76	87	1o3	87	94	1o3	88	84	91	123	92	9o.27	8.oo	88.oo	
26o	1o	82	95	72	87	1o3	84	9o	1o5	89	82	89	116	8o	88.72	9.4o	88.75	
	F	2341	25o9	2127	2312	28o6	2364	2544	2775	2369	2268	2456	3253	2316	2442.7	2o6.6	2368.5	

Glucose (mg/1ooml) nach Placebo

F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 1 mg/1ooml x 1o min)

Tabelle 4 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
o	1	1oo	1o1	96	87	112	79	98	9o	89	1oo	87	116	82	94.45	9.o9	96.oo	n.s.
9o	2	88	112	94	85	114	83	1oo	84	89	97	87	116	8o	93.9o	1o.86	89.oo	o.o93
1oo	3	92	1o8	96	79	1o9	85	1oo	8o	84	96	81	116	72	91.81	1o.89	92.oo	n.s.
11o	4	96	11o	82	87	1o9	76	89	84	84	91	8o	1o9	81	89.81	11.13	87.oo	n.s.
12o	5	89	93	93	87	113	81	9o	87	82	91	82	1o5	73	89.81	8.8o	89.oo	n.s.
13o	6	86	1o2	95	89	114	82	98	9o	84	93	84	117	81	92.45	9.51	9o.oo	n.s.
15o	7	91	99	94	89	114	85	1oo	87	87	95	83	138	82	93.o9	8.87	91.oo	n.s.
17o	8	89	1o8	93	89	116	87	98	88	84	98	82	146	82	93.81	1o.44	89.25	n.s.
2oo	9	94	1o7	93	87	115	84	98	82	86	95	81	158	84	92.9o	1o.68	93.oo	n.s.
26o	1o	88	1o2	76	89	115	84	1o1	88	86	97	81	15o	84	91.54	11.18	88.25	n.s.
	F	248o	2836	2476	2353	3o72	2238	2655	2328	2337	26o4	2258	3552	22oo	2512.3	26o.6	2476.o	n.s.

Glucose (mg/1ooml) nach Lisurid

F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 1 mg/1ooml x 1o min)

Tabelle 5 a

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	
o	1	8.o	1o.3	8.3	4.9	9.5	7.8	9.5	9.1	5.1	8.1	4.8	12.7	8.9	7.76	1.96	8.1o	
9o	2	8.o	5.3	6.8	4.7	9.8	8.6	9.3	6.4	4.3	7.8	4.9	7.7	8.6	6.9o	1.93	6.8o	
1oo	3	11.9	1o.6	1o.7	7.5	1o.6	14.2	12.4	15.5	13.2	31.5	8.7	22.8	2o.o	13.34	6.44	11.9o	
11o	4	32.9	14.2	1o.8	16.9	27.6	24.2	4o.5	2o.6	3o.1	43.8	26.o	31.5	26.3	26.14	1o.38	26.oo	
12o	5	27.7	1o.8	9.6	12.1	23.2	21.5	24.7	16.8	21.2	42.5	12.4	31.o	18.8	2o.22	9.61	21.2o	
13o	6	21.3	7.5	7.5	9.6	17.5	14.8	18.8	14.2	18.1	24.2	12.4	26.7	16.2	15.o8	5.51	14.8o	
15o	7	15.1	6.1	6.8	7.8	12.4	12.2	12.7	9.6	9.6	16.4	8.7	15.2	1o.7	1o.67	3.34	9.65	
17o	8	12.8	5.2	6.o	8.1	11.1	1o.4	12.o	8.5	8.7	13.3	7.8	11.9	9.1	9.44	2.68	8.7o	
2oo	9	9.6	4.6	6.4	6.o	1o.5	9.o	7.9	6.6	9.3	8.2	6.o	9.1	6.9	7.64	1.85	7.9o	
26o	1o	7.6	4.8	6.2	5.7	9.1	8.9	11.5	6.o	5.8	6.o	4.9	6.8	11.7	6.95	2.o8	6.o2	
△% 4/2		311	168	59	26o	182	181	335	222	6oo	462	431	3o8	182	291.8	156.5	259.5	
F		3216	1856	1955	1837	3186	2871	3321	2428	2431	3595	1977	3539	2899	2666.6	655.6	2734.2	

Laktat (mg/ 1oo ml) nach Placebo

△% 4/2 = prozentualer Anstieg bis zum Belastungsende (Wert 4) bezogen auf Ruhewert (Wert 2)
F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2; 1 cm^2 ≙ 1 mg/ 1oo ml x 1min)

Tabelle 5 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
o	1	8.9	7.3	7.o	4.4	12.8	6.6	7.3	9.6	4.5	6.1	7.7	9.6	9.8	7.47	2.37	7.27	n.s.
9o	2	9.4	7.2	6.9	5.1	12.8	6.5	7.5	6.6	5.2	7.5	8.3	8.1	11.8	7.54	2.13	7.2o	n.s.
1oo	3	2o.5	14.7	11.3	6.5	14.7	12.6	21.5	14.1	1o.4	17.8	13.1	17.5	12.4	14.29	4.38	14.1o	n.s.
11o	4	29.7	14.8	11.8	18.o	25.6	29.5	32.7	16.9	11.8	17.5	3o.3	41.1	14.2	27.14	11.22	29.5o	n.s.
12o	5	27.2	15.6	9.1	16.6	21.6	19.7	2o.1	13.8	32.9	15.2	2o.8	28.7	1o.4	22.o5	9.99	2o.1o	n.s.
13o	6	14.4	11.7	7.3	11.9	17.4	13.3	15.4	11.9	2o.1	34.3	15.7	2o.6	1o.o	15.76	7.oo	14.4o	n.s.
15o	7	14.6	8.6	6.8	7.8	16.9	11.2	8.4	8.6	15.1	21.5	11.6	15.1	7.6	11.91	4.6o	11.2o	n.s.
17o	8	11.3	7.3	6.6	5.7	13.3	1o.3	7.9	9.4	9.6	16.1	9.4	15.o	6.9	9.71	3.o2	9.45	n.s.
2oo	9	11.3	6.7	9.4	5.3	13.3	8.6	6.6	6.1	9.1	9.6	8.7	9.8	6.o	8.6o	2.36	8.7o	n.s.
26o	1o	9.4	5.5	6.8	4.8	12.o	5.3	6.9	8.2	8.5	6.9	7.5	7.8	6.6	7.43	2.o6	6.92	n.s.
△%	4/2	216	1o6	71	253	1oo	354	336	156	7o4	533	265	4o7	2o	281.2	194.7	252.9	n.s.
	F	3326	2197	2o76	1786	3871	256o	2593	2395	293o	3899	2814	35o2	24o9	2767.8	694.2	2593.o	n.s.

Laktat (mg/ 1oo ml) nach Lisurid

△% 4/2 = prozentualer Anstieg bis zum Belastungsende (Wert 4) bezogen auf Ruhewert (Wert 2)
F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2; 1 cm^2 ≙ 1 mg/ 1oo ml x 1min)

Tabelle 6 a

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=10 $\bar{x}$	s	x	
o	1	o.95		o.91	o.6o	o.77	o.99	1.o7	1.32	o.65	o.87	1.33	o.95	o.66	o.93	o.24	o.92	
9o	2	o.82		o.86	o.68	o.53	o.61	o.75	1.21	o.65	o.87	1.oo	1.12	o.93	o.79	o.2o	o.75	
1oo	3	1.35		1.13	o.75	o.58	o.68	o.73	1.56	o.6o	o.99	o.97	1.22	1.53	o.93	o.33	o.76	
11o	4	1.81		1.61	1.76	1.2o	o.85	1.o2	3.55	1.16	o.94	1.36	1.38	1.38	1.52	o.78	1.22	
12o	5	1.5o		1.97	2.32	1.36	o.99	o.95	4.65	o.95	1.16	1.36	1.58	1.o9	1.72	1.12	1.36	
13o	6	o.89		1.4o	1.38	o.92	o.89	o.9o	3.85	o.73	1.16	1.2o	1.41	1.o1	1.33	o.91	o.92	
15o	7	o.75		o.98	o.73	o.55	o.85	o.85	1.99	o.49	o.73	1.o4	1.19	o.97	o.89	o.42	o.76	
17o	8	o.74		o.89	o.5o	o.49	o.75	o.72	1.46	o.48	o.55	1.o3	1.oo	1.11	o.76	o.3o	o.72	
2oo	9	o.62		o.92	o.63	o.53	o.7o	o.72	1.21	o.6o	o.83	o.97	1.o2	1.oo	o.77	o.2o	o.7o	
26o	1o	1.o6		1.o1	o.92	o.61	1.o4	o.9o	o.94	o.68	o.97	1.o6	1.19	o.98	o.92	o.15	o.94	
△% 4/2		121		87	159	126	39	36	193	78	8	36	32	48	88.4	6o.5	8o.1	
△% 5/2		83		129	241	157	62	27	284	46	33	36	41	17	1o9.8	91.6	63.6	

Bestimmung wegen stark lipämischen Serums nicht möglich

Freies Glyzerin (mmol/l) nach Placebo

△% 4 (5)/2 = prozentualer Anstieg bis zum Belastungsende (Wert 4) bzw. 1o Min. nach Ergometrie (Wert 5) bezogen auf den Ruhewert (Wert 2)

Tabelle 6 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=10 $\bar{x}$	S	x	p
0	1	0.73	Bestimmung wegen stark lipämischen Serums nicht möglich	1.07	0.89	0.73	0.92	0.77	1.21	0.87	1.03	0.78	0.92	0.61	0.90	0.16	0.87	n.s.
90	2	0.68		1.12	0.63	0.65	0.73	0.80	1.28	0.71	0.87	0.61	0.92	0.88	0.81	0.22	0.72	n.s.
100	3	0.73		1.12	0.60	0.72	0.77	0.83	1.28	0.75	0.90	0.66	1.00	1.23	0.83	0.21	0.75	n.s.
110	4	0.98		1.46	0.94	1.32	0.80	0.88	2.67	1.11	1.09	0.82	1.19	1.06	1.20	0.55	0.99	0.033
120	5	1.12		1.72	1.40	1.04	0.92	0.92	2.95	1.14	1.23	0.87	1.29	1.06	1.33	0.62	1.13	0.028
130	6	0.72		1.31	1.08	0.68	0.85	0.87	2.41	0.97	0.97	0.75	1.09	0.85	1.06	0.50	0.88	0.032
150	7	0.70		0.82	0.73	0.68	0.88	0.61	1.28	0.73	0.89	0.60	1.14	0.92	0.79	0.19	0.73	n.s.
170	8	0.66		0.78	0.72	0.60	0.90	0.71	1.06	0.99	1.02	0.61	1.84	0.92	0.80	0.17	0.72	n.s.
200	9	0.76		0.98	0.82	0.68	0.92	0.65	1.16	1.07	1.02	0.63	2.11	0.74	0.86	0.18	0.83	n.s.
260	10	0.69		0.86	0.72	0.77	0.68	0.82	1.36	1.28	1.04	0.78	1.19	0.92	0.90	0.24	0.78	n.s.
△% 4/2		44		30	49	103	10	10	109	56	25	34	29	20	47.1	34.5	34.6	0.009
△% 5/2		65		54	122	60	26	15	130	61	40	43	40	20	61.5	37.6	53.8	0.037

Freies Glyzerin (mmol/l) nach Lisurid

△% 4 (5)/2 = prozentualer Anstieg bis zum Belastungsende (Wert 4) bzw. 10Min. nach Ergometrie (Wert 5) bezogen auf den Ruhewert (Wert 2)

Tabelle 6 c

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=1o $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
1oo	F3	54		5o	36	28	32	37	69	31	47	49	59	62	43.3	12.8	37.2	
11o	F 4	158		137	126	89	77	88	256	88	97	117	13o	146	123.o	53.8	96.7	
12o	F 5	166		179	2o4	128	92	99	41o	1o6	1o5	136	148	124	162.3	94.7	128.2	
13o	F 6	12o		169	185	114	94	93	425	84	116	128	15o	1o5	152.6	1o1.o	116.7	
15o	F 7	164		238	211	147	174	175	584	122	189	224	26o	198	222.8	131.7	175.5	
1oo	F 3	35		56	31	34	38	41	64	37	44	32	48	53	41.1	1o.9	37.o	n.s.
11o	F 4	86		129	77	1o2	79	86	198	93	1oo	75	11o	115	1o2.1	37.2	86.2	n.s.
12o	F 5	1o5		156	117	118	86	9o	281	113	116	85	124	1o6	126.8	58.3	113.o	o.o37
13o	F 6	92		152	124	86	89	9o	268	1o6	11o	81	119	96	119.5	56.4	92.5	o.o22
15o	F 7	142		213	181	136	173	148	369	17o	186	135	223	177	185.3	69.2	17o.5	o.o47
F_P		2434		2744	2191	1751	22o8	2269	45o9	174o	2318	2975	3o24	2611	2514	798	2274	
F_L		2oo5		28o5	2148	1984	2286	2o57	38o2	2559	2682	1881	3565	2443	2421	58o	2159	n.s.

Freies Glyzerin, Flächenberechnungen unter den Verlaufskurven; oben nach Placebo, unten nach Lisurid

F_P = Gesamt-Fläche nach Placebo, F_L = Gesamt-Fläche nach Lisurid (cm^2 , 1 cm^2 ≙ 1 mmol/l x min)
F3-7 = Einzel-Flächen zwischen den Meß-Zeitpunkten 3 bis 8

Tabelle 7 a

Zeit min	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	
o	1	517	527	1o91	443	49o	7o6	6o3	528	7o3	597	4o8	524	533	6o5.7	18o.7	528.o	
9o	2	471	486	1o82	46o	382	6o3	393	791	7o9	581	368	626	772	575.o	216.2	486.o	
1oo	3	483	56o	1o73	387	36o	538	371	52o	698	523	539	4o6	52o	55o.1	199.1	523.o	
11o	4	556	513	1358	565	276	498	353	1113	61o	4o8	49o	32o	342	618.1	326.7	513.o	
12o	5	665	6o5	1763	1129	763	673	5o1	2o67	613	592	287	5o2	7o2	9o5.2	575.4	665.o	
13o	6	471	584	1881	12o5	679	731	536	2198	736	523	218	559	679	887.4	621.8	679.o	
15o	7	426	583	1471	694	517	71o	495	1357	569	378	383	581	684	689.3	375.5	569.o	
17o	8	327	569	1415	416	49o	772	439	881	489	431	322	539	716	595.5	322.1	489.o	
2oo	9	4o1	575	1357	423	437	853	454	512	324	539	411	511	877	571.4	295.1	454.o	
26o	1o	681	562	131o	466	559	927	655	549	262	695	373	761	744	639.3	283.2	562.o	
△%	4/2	18	12	26	23	-28	-17	-1o	41	-1o	-3o	33	-49	-56	5.2	25.o	11.7	
△%	5/2	41	24	63	211	1oo	12	27	161	-14	2	-22	-2o	- 9	55.1	74.o	27.5	

Freie Fettsäuren (/nVal/l) nach Placebo

△% 4 (5)/2 = prozentualer Anstieg bis zum Belastungsende (Wert 4) bzw. 1o Min. nach Ergometrie (Wert 5) bezogen auf den Ruhewert (Wert 2)

Tabelle 7 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
o	1	3o9	921	799	284	493	845	474	551	436	8oo	24o	539	68o	559.2	243.9	493.o	n.s.
9o	2	327	927	778	345	4o4	6o7	482	549	442	858	238	585	737	542.1	227.4	489.o	n.s.
1oo	3	31o	597	697	3o1	358	546	357	45o	4o4	397	259	38o	75o	427.8	132.7	397.o	o.o15
11o	4	315	5o9	767	3o3	385	512	378	866	4o2	337	34o	348	582	464.9	188.3	385.o	o.o26
12o	5	468	575	1397	76o	626	594	5o8	1452	491	489	326	492	499	698.4	375.o	575.o	o.o1o
13o	6	316	927	1265	617	497	621	542	14o9	563	447	279	49o	432	686.6	365.3	567.o	o.o5o
15o	7	321	897	887	429	497	8o2	432	782	519	421	256	6o2	482	567.5	231.4	497.o	n.s.
17o	8	44o	469	7o1	464	497	843	461	586	711	489	295	742	48o	559.6	157.4	497.o	n.s.
2oo	9	459	626	766	544	472	867	437	564	286	539	39o	889	459	544.1	167.9	539.o	n.s.
26o	1o	49o	872	64o	44o	634	767	642	669	36o	639	392	97o	5o8	595.o	158.4	639.o	n.s.
△% 4/2		- 4	-45	- 1	-12	- 5	-16	-23	58	- 9	-61	43	-4o	-21	- 6.8	33.8	- 9.o	n.s.
△% 5/2		43	-38	8o	12o	55	- 3	4	164	11	-43	37	-16	-32	39.1	63.8	36.9	n.s.

Freie Fettsäuren (/nVal/l) nach Lisurid

△% 4 (5)/2 = prozentualer Anstieg bis zum Belastungsende (Wert 4) bzw. 1o Min. nach Ergometrie (Wert 5) bezogen auf den Ruhewert (Wert 2)

Tabelle 7 c

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
100	F 3	238	261	539	212	185	285	191	328	352	276	227	258	335	281.3	100.4	261.5	
110	F 4	519	551	1215	476	318	518	362	816	669	465	514	363	456	584.2	249.0	518.0	
120	F 5	610	574	1560	997	519	585	427	1590	626	500	388	411	522	701.7	431.9	585.0	
130	F 6	568	594	1822	1317	721	702	518	2132	674	557	252	530	690	896.4	595.9	674.5	
150	F 7	897	1167	3352	1899	1196	1411	1031	3555	1305	901	661	1140	1363	1570.8	987.0	1196.0	
100	F 3	159	381	369	161	190	288	211	250	211	314	132	241	372	242.5	85.3	212.1	n.s.
110	F 4	312	553	732	302	371	529	367	658	403	367	314	364	666	446.4	148.6	371.5	0.041
120	F 5	391	542	1082	531	505	551	443	1159	446	413	333	420	540	581.7	275.4	505.5	0.06
130	F 6	392	751	1331	688	596	606	525	1430	527	468	302	491	465	692.6	363.4	596.5	0.041
150	F 7	637	1824	2152	1046	1064	1423	974	2191	1082	868	535	1092	914	1254.2	571.9	1064.0	0.020
	F_P	12994	14815	25299	14780	12953	19750	13328	23554	14898	14666	10178	15236	18918	17020	7052	14780	
	F_L	10250	21777	21957	11521	13251	20229	13019	18389	12119	16746	8080	18047	15401	15213	4831	13251	n.s.

Freie Fettsäuren, Flächenberechnungen unter den Verlaufskurven; oben nach Placebo, unten nach Lisurid

F_P = Gesamt-Fläche nach Placebo, F_L = Gesamt-Fläche nach Lisurid (cm^2 , 1 cm^2 ≙ 1 mmol/l x 10min)
F3-7 = Einzel-Flächen zwischen den Meß-Zeitpunkten 3 bis 8

Tabelle 8 a

Zeit min	Zeitpunkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	
o	1	7.4	14.8	3.o	8.1	1o.7	8.2	5.6	7.o	9.2	7.5	11.1	25.8	3.9	8.41	3.o8	8.1o	
9o	2	6.7	12.5	3.3	6.2	7.9	7.4	5.3	2.4	7.6	6.5	7.2	23.o	6.2	6.63	2.62	6.7o	
1oo	3	6.9	17.9	3.2	5.5	7.8	8.1	3.o	2.1	7.7	8.o	6.5	25	2.4	6.97	4.23	6.9o	
11o	4	8.9	7.9	3.6	4.5	7.o	3.7	3.1	1.o	8.5	5.o	6.8	18.9	2.3	5.45	2.53	5.oo	
12o	5	9.o	11.4	4.4	12.5	12.9	6.3	8.2	4.9	1o.3	6.4	9.1	26.2	4.7	8.67	2.93	9.oo	
13o	6	8.9	12.6	3.9	12.1	1o.8	5.o	4.9	6.2	8.4	5.9	9.3	23.3	5.o	8.oo	3.o2	8.4o	
15o	7	7.6	11.8	3.3	11.7	9.5	7.3	5.7	5.5	1o.o	5.9	1o.2	23	4.1	7.95	2.67	7.6o	
17o	8	7.2	1o.5	2.5	9.4	8.4	7.4	5.9	7.3	8.3	7.9	8.3	27	4.o	7.55	2.o6	7.9o	
2oo	9	7.6	9.3	3.3	9.o	8.9	6.2	11.o	6.3	9.1	6.7	11.2	23	4.3	8.o5	2.32	8.9o	
26o	1o	7.2	11.o	3.1	9.o	8.9	8.5	3.5	6.5	7.5	5.3	6.1	27.6	4.9	6.91	2.41	7.2o	
F		2o15	32o3	869	2312	248o	1934	1659	144o	2322	1789	2425	6611	1221	2o41	616	2o15	

Insulin (µE/ml) nach Placebo

F = Gesamt-Fläche unter den Verlaufskurven (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 1 µE/ml x min)

Tabelle 8 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
o	1	14.5	22.2	6.4	8.2	13.2	9.4	7.2	2.3	8.6	7.3	1o.3	27.1	2.4	9.96	5.21	8.6o	n.s.
9o	2	1o.9	21.5	5.9	5.3	12.3	9.5	4.4	2.7	6.4	6.4	8.7	22.4	6.4	8.5o	5.16	6.52	o.o75
1oo	3	14.1	27.1	6.6	3.6	14.o	11.7	3.8	2.7	8.o	5.7	7.1	25.5	2.1	9.5o	7.o6	7.1o	o.o5o
11o	4	2o.3	23.7	5.5	4.5	12.3	6.3	1.5	2.o	6.7	7.9	6.4	2o.6	2.6	8.82	7.16	6.4o	o.o47
12o	5	21.5	24.1	8.4	1o.6	18.1	6.8	3.8	4.2	7.1	8.2	1o.5	17.4	4.o	11.2o	6.91	8.4o	n.s.
13o	6	12.8	23.1	7.1	1o.6	15.9	7.6	6.5	4.2	7.9	7.7	11.1	15.6	4.1	1o.4o	5.32	7.9o	o.o33
15o	7	12.1	25.6	8.6	6.8	13.4	8.4	12.o	4.9	9.o	7.o	1o.5	12.5	3.6	1o.75	5.55	9.oo	o.o56
17o	8	1o.6	21.o	5.8	7.9	15.2	9.5	7.8	3.8	6.8	8.o	9.9	17.6	2.9	9.66	4.76	8.oo	o.o91
2oo	9	14.4	27.9	6.8	1o.o	14.5	13.o	6.9	3.5	5.8	8.4	1o.2	19.7	7.1	11.o3	6.63	1o.oo	n.s.
26o	1o	11.2	18.7	4.3	7.3	12.7	1o.8	5.1	3.8	6.3	6.8	6.6	36.o	2.4	8.5o	4.45	6.8o	n.s.
	F	3554	6244	1718	2o68	3714	2658	1739	898	1928	1983	2529	6o2o	1149	2639	1448	2o68	n.s.

Insulin (/nE/ml) nach Lisurid

F = Gesamt-Fläche unter den Verlaufskurven (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 1 /nE/ml x min)

Tabelle 9 a

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	
o	1	6.7	1o.2	6.4	7.9	14.5	9.o	5.7	14.7	5.5	4.9	9.2	7.7	14.9	8.6o	3.4o	7.9o	
9o	2	5.o	7.6	3.7	7.4	1o.2	2.8	2.6	1o.o	4.4	4.4	2.6	6.6	9.9	5.51	2.83	4.45	
1oo	3	5.3	7.8	4.3	7.4	11.2	2.o	3.2	12.o	5.6	4.3	1.8	6.8	8.8	5.9o	3.4o	5.3o	
11o	4	5.7	9.1	5.4	8.8	12.4	2.6	3.4	17.9	5.3	1o.2	2.2	8.9	9.1	7.54	4.74	5.7o	
12o	5	8.4	9.4	5.o	9.8	11.2	2.5	3.2	1o.6	4.9	2o.5	2.2	11.9	8.7	7.97	5.33	8.4o	
13o	6	7.8	8.8	3.9	9.3	9.9	2.1	3.o	1o.2	6.1	14.9	1.4	11.3	7.3	7.o3	4.14	7.8o	
15o	7	7.o	7.6	3.4	8.8	8.4	1.8	2.9	11.5	5.8	11.8	1.5	7.6	9.2	6.4o	3.65	7.oo	
17o	8	5.6	7.6	4.3	8.3	7.9	1.6	3.4	12.1	5.2	8.1	1.8	5.3	8.o	5.99	3.17	5.6o	
2oo	9	6.2	8.4	4.2	7.8	7.o	1.7	2.4	11.5	2.7	7.1	1.3	5.5	9.4	5.47	3.27	6.2o	
2Co	1o	5.6	11.1	4.3	8.6	6.6	1.6	2.2	1o.2	4.3	6.5	1.3	3.9	6.o	5.6o	3.34	5.6o	
	F	1656	2369	1216	2264	2612	883	884	32oo	1268	2o68	827	1838	2629	1744	8o1	1656	

Prolaktin (ng/ml) nach Placebo

F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 1 ng/ml x min)

Tabelle 9 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	S	$\tilde{x}$	p
o	1	2.9	4.8	4.5	3.5	2.6	1.5	1.6	1.9	3.9	5.3	5.7	2.9	8.7	3.92	2.41	3.5o	o.oo6
9o	2	1.8	5.7	2.7	2.o	2.o	1.3	1.3	1.3	2.6	2.2	1.7	1.8	2.7	2.2o	1.27	1.97	o.oo3
1oo	3	1.6	4.7	3.8	2.5	2.1	1.3	1.3	1.3	1.9	2.5	1.6	1.6	3.3	2.2o	1.13	1.9o	o.oo3
11o	4	1.7	4.8	3.8	2.o	2.1	1.3	1.3	1.3	2.3	2.7	1.5	1.3	2.6	2.22	1.15	2.oo	o.oo3
12o	5	1.8	4.2	6.3	1.7	2.o	1.3	1.3	1.3	2.2	1.6	1.5	1.3	2.o	2.26	1.58	1.7o	o.oo8
13o	6	1.8	4.1	3.1	1.3	1.5	1.3	1.3	1.3	1.6	1.8	1.3	1.4	2.o	1.82	o.93	1.5o	o.oo3
15o	7	2.7	3.7	4.6	1.8	1.5	1.3	1.3	1.3	2.3	1.8	1.6	1.3	2.5	2.14	1.11	1.77	o.o1o
17o	8	2.7	3.9	2.9	1.7	1.4	1.3	1.3	1.3	1.8	1.6	1.3	1.3	2.6	1.89	o.89	1.6o	o.oo3
2oo	9	2.6	5.6	5.2	2.4	1.3	1.3	1.3	1.3	1.6	1.3	1.3	1.3	2.4	2.24	1.64	1.3o	o.oo9
26o	1o	3.o	7.1	4.9	2.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.4	1.3	1.3	3.6	2.36	1.95	1.3o	o.oo9
	F	657	1612	11o8	615	472	338	343	357	621	644	583	415	1oo5	668	38o	615	o.oo3
nach 1 Woche		2.3	6.5	2.3	5.6	2.9	3.1	-	8.2	2.9	4.5	6.3	3.1	4.4	4.46	2.o7	3.8o	o.oo3

Prolaktin (ng/ml) nach Lisurid

F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 1 ng/ml x min)
Letzte Zeile : Werte nach 1-wöchiger Lisuridgabe , Signifikanztestung gegen Placebo

Tabelle 1o a

Zeit (min)	Zeitpunkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	
o	1	o.3	1.1	1.6	6.9	o.8	o.5	1.o	14.9	o.3	o.3	o.3	1.2	9.1	2.51	4.53	o.8o	
9o	2	o.7	o.5	o.9	2.8	1.o	o.8	1.6	3.3	o.3	o.3	o.3	o.9	11.4	1.12	1.o3	o.8o	
1oo	3	o.3	o.7	o.9	3.6	1.o	1.2	1.3	2.9	o.3	o.3	o.4	1.1	11.5	1.16	1.1o	o.9o	
11o	4	1.o	o.7	o.9	3.9	1.3	3.7	1.2	3.o	o.3	1.3	2.8	1.o	26.4	1.81	1.28	1.27	
12o	5	3.3	o.5	o.6	2.6	1.3	5.2	1.3	2.2	o.3	2.8	2.8	1.8	12.8	2.o7	1.48	2.2o	
13o	6	5.5	o.6	o.6	1.2	1.2	3.9	1.2	1.5	o.8	1.4	1.6	1.4	8.4	1.77	1.52	1.23	
15o	7	8.3	o.7	o.8	o.8	1.3	2.o	1.2	1.1	1.9	o.4	o.5	1.3	5.1	1.72	2.24	1.1o	
17o	8	7.7	1.o	o.5	o.6	1.5	1.3	1.2	1.3	o.8	o.3	o.3	1.1	2.7	1.48	2.11	1.oo	
2oo	9	2.5	o.8	o.7	o.5	1.o	1.o	1.o	1.6	o.4	o.3	o.3	1.2	2.4	o.9o	o.67	o.8o	
26o	1o	o.6	o.5	o.6	2.4	o.3	1.o	1.2	o.6	o.5	o.3	o.3	o.4	o.3	o.73	o.19	o.56	
	F	736	2o2	236	71o	271	384	327	1125	142	115	156	291	1929	4oo.3	321	271	

Wachstumshormon (HGH) ng/ml nach Placebo

F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 1 ng/ml x min)

Tabelle 1o b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
o	1	o.4	o.7	2.6	o.9	o.3	1.2	1.2	3.5	o.3	o.3	o.3	1.3	12.1	1.o3	1.o9	o.7o	n.s.
9o	2	o.4	1.o	1.2	15.8	o.5	21.7	2.1	35.8	26.2	o.3	o.(	1.7	4.9	9.55	13.oo	1.2o	o.o44
1oo	3	o.6	o.6	1.o	2o.o	o.5	24.6	1.8	34.5	26.o	o.3	o.4	4.8	5.8	1o.29	13.15	1.oo	o.o47
11o	4	o.6	o.7	o.9	14.8	o.9	26.1	5.6	34.2	27.4	o.8	1.1	13.4	11.1	1o.99	12.94	1.1o	n.s.
12o	5	2.5	o.8	o.6	9.5	o.3	23.o	3.8	18.o	18.9	2.o	3.3	14.9	9.5	8.51	8.64	3.3o	n.s.
13o	6	1o.7	o.9	o.5	4.5	o.3	13.o	2.4	11.7	12.8	1.9	3.1	13.6	6.4	6.62	5.66	4.5o	o.o13
15o	7	15.5	o.9	o.6	4.2	o.6	7.3	1.5	6.4	6.7	o.5	1.6	14.3	4.8	5.32	5.41	4.2o	o.o18
17o	8	13.1	o.7	o.6	2.1	o.9	3.2	1.5	4.1	3.2	o.3	o.4	12.2	2.o	3.7o	4.61	2.1o	o.o33
2oo	9	5.8	o.9	o.7	2.o	o.9	1.7	1.3	1.5	1.o	o.3	o.3	8.6	o.8	2.13	2.64	1.oo	o.o69
26o	1o	1.o	o.6	o.4	4.5	o.5	o.4	1.2	o.3	o.3	o.3	o.3	1.8	o.3	o.9o	1.28	o.42	n.s.
	F	13o7	218	29o	1686	15o	238o	469	3269	2484	114	2oo	1834	1387	1142.4	1146.4	469	o.o16

Wachstumshormon (HGH) ng/ml nach Lisurid

F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 1 ng/ml x min)

Tabelle 1o c

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	S	$\tilde{x}$	
o	1	33	-36	62	-87	-75	14o	2o	-77	o	o	o	8	33	-1.8	67.3	o	
9o	2	-2o	1oo	33	464	-5o	2612	31	985	13ooo	o	o	89	-57	1559.5	3876.4	33	
1oo	3	1oo	-14	11	456	-5o	195o	38	1o9o	129oo	-33	o	336	-5o	1495.2	3834.4	38	
11o	4	-4o	o	o	279	-31	6o5	367	1o4o	136oo	-38	-61	124o	-58	1429.1	4o51.6	o	
12o	5	-24	6o	o	265	-85	342	192	718	935o	-29	18	728	-26	982.4	2784.9	6o	
13o	6	95	5o	-17	275	-83	233	1oo	68o	15oo	36	94	871	-24	269.3	456.4	95	
15o	7	87	29	-25	425	-54	265	25	482	253	25	22o	1ooo	-6	157.4	183.3	87	
17o	8	7o	-3o	2o	25o	-4o	146	25	215	3oo	5o	1oo	1oo9	-26	1oo.5	113.9	7o	
2oo	9	132	12	o	3oo	-1o	7o	33	-6	15o	o	o	617	-67	61.9	96.9	12	
26o	1o	67	2o	-33	87	67	-6o	o	-67	-6o	o	o	35o	o	1.9	54.4	o	

Wachstumhormon (HGH) , prozentuale Differenz zwischen Placebo- und Lisurid-Meßwerten bezogen auf Placebo-Meßwerte (Placebowert = 1oo%)

Tabelle 1o d

	Zeit	Patienten-Nr.													n=11			
	(min)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	x	s	$\tilde{x}$	
P	o				o.8		o.4		2.1	o.4					o.92	o.8o	o.6	
P	3o				5.4		o.4		o.8	o.4					1.75	2.44	o.6	
P	6o				5.o		o.3		o.4	o.4					1.52	2.31	o.4	
P	75				4.1		o.4		o.7	o.5					1.42	1.78	o.6	
P	9o				3.3		o.3		o.6	o.3					1.12	1.45	o.45	
P	12o				1.8		o.3		o.8	o.4					o.82	o.68	o.6	
L	o				o.4		o.4		3.8	o.6					1.3	1.66	o.5	
L	3o				4.2		o.3		2.3	o.7					1.87	1.77	1.5	
L	6o				6.2		o.8		11.3	o.9					4.8	5.o1	3.55	
L	75				5.1		2.4		5.8	1.3					3.65	2.14	3.75	
L	9o				4.5		2.3		4.6	5.9					4.32	1.49	4.55	
L	12o				1.6		1.o		4.9	1o.9					4.6	4.53	3.25	

Wachstumshormon (HGH) ng/ml im Akutversuch , oben Placebo (P), unten Lisurid (L).

Tabelle 11 a

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	
o	1	549	466	976	592	677	884	638	94o	55o	56o	625	477	592	677.9	174.2	625.o	
9o	2	426	584	8o6	38o	526	4o8	354	645	473	392	5o7	548	62o	5oo.o	135.8	473.o	
1oo	3	455	581	748	415	496	442	367	69o	534	386	53o	62o	588	513.o	121.5	496.o	
11o	4	4o3	49o	856	4o5	5o5	372	354	68o	5o8	445	567	7oo	546	5o7.7	149.1	49o.o	
12o	5	6o4	394	69o	438	588	366	453	547	419	84o	546	8o5	437	535.o	142.4	546.o	
13o	6	559	4o8	766	571	5o7	34o	449	542	476	92o	457	745	389	545.o	165.6	5o7.o	
15o	7	487	479	61o	4o3	425	341	398	457	464	63o	452	585	47o	467.8	86.2	457.o	
17o	8	444	492	612	524	411	345	368	513	6oo	539	438	5o8	526	48o.5	87.7	492.o	
2oo	9	411	422	58o	6o7	4o8	394	341	64o	58o	444	354	467	7o1	471.o	1o8.6	422.o	
26o	1o	482	3o8	662	473	377	288	472	635	487	431	298	222	331	446.6	125.5	472.o	
	F	12769	12562	19879	13453	13334	12343	11606	17714	14o5o	14o57	12631	13847	15585	14o36	251o	13334	
	△% 3/2	7	-1	-7	9	-6	8	4	7	13	-2	5	13	-5	3.4	6.4	4.5	

Cortisol (nmol/l) nach Placebo

F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 1o nmol/l x min)

△% 3/2 = prozentualer Anstieg/Abfall zum Belastungsbeginn (Wert 3) bezogen auf den Ruhewert(2)

Tabelle 11 b

Zeit (min)	Zeit-punkt	Patienten-Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	n=11 $\bar{x}$	s	$\tilde{x}$	p
0	1	738	607	696	807	646	822	610	660	635	497	485	710	519	654.8	108.7	646.0	n.s.
90	2	437	388	469	335	530	557	332	527	433	519	409	352	405	448.7	78.7	437.0	n.s.
100	3	551	464	518	399	546	571	369	560	437	519	521	395	367	495.9	68.5	519.0	n.s.
110	4	662	386	535	491	567	588	329	526	400	655	399	457	320	503.4	112.6	526.0	n.s.
120	5	892	490	537	468	610	581	380	569	352	840	550	720	286	569.9	167.3	550.0	n.s.
130	6	762	701	384	425	662	643	466	574	289	905	567	840	276	579.8	180.1	574.0	n.s.
150	7	667	649	411	340	562	909	403	461	386	625	528	910	302	540.0	166.5	528.0	n.s.
170	8	656	474	490	327	470	992	440	469	328	539	358	1020	367	503.9	188.0	470.0	n.s.
200	9	546	515	522	258	358	911	384	560	249	446	398	1135	385	467.9	182.3	446.0	n.s.
260	10	400	268	406	227	469	513	622	444	468	354	214	1310	207	398.6	125.4	406.0	n.s.
	F	16093	13265	13752	11077	14131	20138	12164	14557	11168	14446	11300	22238	9995	13832	2641	13752	n.s.
	△% 3/2	20	20	10	19	3	3	11	6	1	0	27	12	- 9	11.5	10.1	10.5	0.05

Cortisol (nmol/l) nach Lisurid

F = Gesamt-Fläche unter der Verlaufskurve (cm^2 ; 1 cm^2 ≙ 10 nmol/l)

△% 3/2 = prozentualer Anstieg/Abfall zum Belastungsbeginn (Wert 3) bezogen auf den Ruhewert(2)

Wulf Scheffler

Lebenslauf

Am 8.5.1950 wurde ich in Aschersleben als drittes Kind des Dr. med. S. Scheffler und der Stud. Ass. J. Scheffler geboren. Im Herbst 1956 erfolgte meine Einschulung. Im Jahre 1961 verließen wir aus politischen Gründen die DDR. Am 22.5.1969 legte ich meine Reifeprüfung am Städtischen Gymnasium Blomberg ab.

Die Aufnahme des Studiums der Humanmedizin erfolgte zum Wintersemester 1969/70 an der Universität Münster, wo ich am 24.9.1970 die naturwissenschaftliche und am 14.4.1972 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1972 wechselte ich an die Freie Universität Berlin und nahm gleichzeitig als zweites Studienfach das Studium der Psychologie auf. Das medizinische Staatsexamen bestand ich vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung in Berlin am 10.2.1976. Das Psychologiestudium schloß ich am 29.3.1978 mit dem Bestehen der Diplomhauptprüfung ab.

Meine Medizinalassistententätigkeit absolvierte ich in Berlin auf der Chirurgischen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses, der Kardiologischen Abteilung des Klinikums Charlottenburg und in der Karl-Bonhoeffer-Nervenklinik. Seit dem 1.4.1979 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin am Klinikum Charlottenburg tätig.

Danksagung

Meinem Doktorvater Professor W. Schwartzkopff danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Ebenso bin ich der medizinisch-technischen Assistentin Frau M. Müller und der chemisch-technischen Assistentin Frau I. Kürten für die Durchführung der aufwendigen radioimmunologischen Laboruntersuchungen zu herzlichem Dank verpflichtet.